



Brint og brændselsceller

Jensen, Jens Oluf; Li, Qingfeng; Bjerrum, Niels J.

Published in:
Kemiske Horisonter

Publication date:
2006

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Jensen, J. O., Li, Q., & Bjerrum, N. J. (2006). Brint og brændselsceller. In *Kemiske Horisonter* (pp. 106-119). Kemisk Institut, DTU.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Kemiske Horisonter



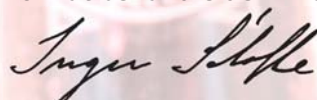
For nogle er kemi bare spændende. Måske fordi det er tilfredsstillende at forstå, hvordan tingene hænger sammen. Måske fordi ens kemilærer er god. Måske fordi det er fascinerende at lave kemiske eksperimenter. Måske af en helt anden grund.

Andre synes, kemi er kedeligt. Måske fordi det virker svært. Måske fordi det ikke synes relevant. Måske fordi det lyder farligt. Måske fordi det er for matematisk. Måske af en helt anden grund.

På Kemisk Institut på Danmarks Tekniske Universitet synes vi, kemi er spændende i sig selv. Men i forhold til alle mulige andre ting, vi hver især også synes er spændende, så giver kemi os mulighed for at arbejde med noget, der er altafgørende for, hvordan vores samfund er skruet sammen, f.eks. hvordan man laver computere, mobiltelefoner, plastik, cement, hovedpinepiller og benzin. Og vigtigere endnu så forsker og underviser vi i de teknologier, der skal sikre, at vores verden i fremtiden bliver et bedre og mere sikkert sted at være. Ikke kun i Danmark, Europa og USA, men også i Sydamerika, Asien og i Afrika.

Nogle gange kunne man, bl.a. i kraft af medierne, tro, at der er brug for mindre og ikke mere kemi. Men der tager man helt og aldeles fejl. Kemi skal og vil blive vigtigere og vigtigere. Det er nemlig nødvendigt med endnu mere kemi, for at finde svar på de enorme udfordringer vi står over for, eksempelvis omkring befolkningstilvækst, klima, miljø, sygdom og energi. En verden der ikke behersker kemi, er en ganske anden verden. Det kræver ikke megen fantasi at forestille sig en sådan verden. Vi har nemlig været der. Den hed Stenalderen.

Dermed er det ikke sagt, at vi ikke skal være kritiske over for kemien – tværtimod. Men det kræver indsigt at være konstruktivt kritisk. Og så skal vi huske, at kemi netop er muligheden for selv at gøre noget aktivt. Kemi handler om at udvikle de metoder, der skal påvise forurening i stadigt mindre koncentrationer og om at eliminere denne forurening. Kemi handler om at bruge de tilgængelige fossile ressourcer bedst muligt og om at udnytte helt nye energiformer. Kemi handler om at opdage sygdomme tidligere og om at behandle dem mere effektivt. Kemi skal gøre en positiv forskel.



Inger Søtofte
Instituttleder
Kemisk Institut, DTU

Tak til følgende fonde
for støtte til bogen:

Den Private Ingeniørfond
LEO Pharma Forskningsfond
Thomas B. Thriges Fond

Tak til:
Fagkonsulent Jette Nellemann, Afdelingen for
Gymnasiale Uddannelser, Undervisningsministeriet
Lektor Jakob Schiødt, Helsingør Gymnasium
Lektor Ole Vesterlund Nielsen, Virum Gymnasium

Tak til:
Carsten Graabæk for lån af tegneseriestriben
”Statsministeren”

Redaktion:
Claus Hviid Christensen
Carsten Broder Hansen/IPU
Mette Minor Andersen/IPU
Lars Linderøth

Fotos:
Carsten Broder Hansen/IPU

Formler:
Lars Linderøth
Susanne Helmark

Korrektur:
Helle Overgaard

Mikroskopbilleder:
Jakob Svagin mfl.

Layout og grafik:
Grethe Kofoed

Tryk:
Litotryk Svendborg A/S

ISBN 87-91233-07-0

Indhold

- 6 Bæredygtig kemi i fremtiden
- 24 Kemisk design af lægemidler
- 44 Nanoteknologi – på vej mod en ny industriel revolution
- 58 Livets kemi under lup
- 72 Metalloproteiners kemi
- 90 Kemi og bioteknologi på nanoskala- og enkeltmolekylniveau
- 104 Brint og brændselsceller
- 120 Brintpiller som energilager
- 138 Spektroskopisk analyse – løsning af et strukturelt puslespil
- 154 Ordliste



Bæredygtig
kemi i fremtiden

Udviklingen i den kemiske forskning har afgørende indflydelse på hele samfundets udvikling. Kemisk viden har allerede ført til en langt bedre udnyttelse af de naturligt forekommende resurser. Med syntesen af medikamenter har kemien nedbragt dødeligheden hos mennesker og dyr, og den fører os fortsat mod endnu ukendte muligheder. Dette kapitel giver et indblik i, hvordan kemi kan bidrage til et mere bæredygtigt samfund.

Kemiens oprindelse

Ca. 500 år før Kristus fremførte den græske filosof Demokrit begrebet atom (atom betyder udelelig), som den ultimative byggesten hvoraf alt bestod. Begrebet blev dog hverken accepteret af datidens førende filosof Platon eller af hans elev Aristoteles. Aristoteles udbredte i stedet idéen om, at alt jordisk udgår fra fire elementer: jord, luft, ild og vand. Denne opfattelse var dominerende i mange århundreder, og ud fra det udgangspunkt forsøgte alkymister at fremstille guld fra jern. Først mange århundreder efter Aristoteles' død publicerede Dalton i 1803 sin atomteori, og efterfølgende kom Mendeleevs periodiske system, som i dag rummer over 100 grundstoffer. Daltons atomteori anses normalt for starten på den moderne kemi, og siden da har kemien fået en stadig større plads og betydning i samfundet.

I kølvandet på forskningens resultater er der dog hyppigt fulgt en del vanskeligheder og debat. Nogle diskussioner har haft etisk karakter, som brugen af genmodificering, andre resultater har ført til mere håndgribelige problemer som forurening samt øget belastning af naturressourcerne.

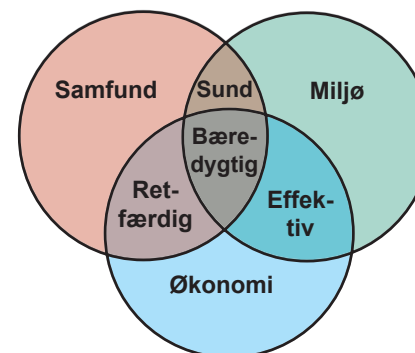
Hvad er en bæredygtig udvikling?

FNs Verdenskommission for Miljø og Udvikling definerede i Brundtlandrapporten "Vores fælles fremtid" (1987) begrebet *bæredygtig udvikling*. "En udvikling som opfylder den nuværende generations behov uden at bringe fremtidige generationers muligheder for at opfylde deres behov i fare."

Det er selvfølgelig uhyre vanskeligt at afgøre, hvilken betydning det har for fremtidens generationer, at vi i dag søger at opfylde vores behov. Hjælper vi fremtidens befolkning ved at udvikle samfundet, eller ødelægger vi det for dem ved at opbruge en del af de resterende resurser? Nedenstående figur illustrerer sammenhængen mellem samfund, miljø og økonomi, og hvad der kræves for at opnå en bæredygtig udvikling.

Figuren opererer med tre centrale udviklingsmæssige behov; samfundsmæssige, miljømæssige og økonomiske. Udvikling i den enkelte gruppe er isoleret ikke meget værd, men hvor grupperne overlapper hinanden, skabes en mere positiv udvikling. Således angives for eksempel, at hvor der er overlap mellem samfund og miljø skabes en sund udvikling.

Denne udvikling kan imidlertid være økonomisk u hensigtsmæssig. Først hvor der er samspil mellem alle tre områder, kan man tale om en egentlig bæredygtig udvikling.



Bæredygtig udvikling kræver synergi mellem samfund, miljø og økonomi. Først hvor der er samspil mellem alle tre områder, kan man tale om en egentlig bæredygtig udvikling.

Et af problemerne med fortolkningen af, hvorvidt noget er bæredygtigt eller ej, er, at dette afhænger af tidspunktet, hvor man anskuer

resultatet. At vurdere fremtidens udvikling er selvfølgelig særdeles problematisk. Skulle det eksempelvis ske, at fusionsenergi realiseres som fremtidens næsten ubegrænsede energikilde, og at CO₂-koncentrationen i atmosfæren derved bevæger sig tilbage til tidligere niveauer, vil vi have al den energi, vi har brug for, og samtidigt have undgået uoprettelige skader på klimaet som følge af drivhuseffekten. Hvis dette scenarium realiseres, vil det derfor faktisk være bæredygtigt at anvende alle jordens fossile energireserver som kul, olie og naturgas her i nutiden. Vi kan imidlertid ikke se ind i fremtiden, så vores udgangspunkt for at tale om en bæredygtig udvikling beror udelukkende på, om tiltagene virker bæredygtige i dag.

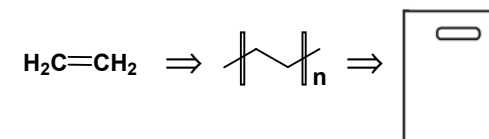
Hvordan anvendes de fossile resurser, og er det bæredygtigt?

I dag benyttes 5-10 % af de indvundne fossile resurser til fremstilling af mere end 95 % af de kemikalier, der indeholder carbon. I USA benyttes 60 % af de fossile resurser, som ikke anvendes til energi, til petrokemiske reaktioner. Ved petrokemisk menes kemiske reaktioner,

Dagligdagsprodukter med petrokemisk baggrund

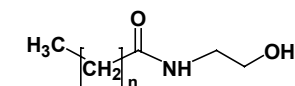
Plastik

En plastikpose, som den man køber i supermarkedet, er lavet af polyethylen, der består af mange ethenenheder. Kulbrenten ethen (CH₂CH₂) er den simpleste monomer til polymerisering, og den fremstilles primært ud fra råolie.



Shampoo

I mange shampooer tilsættes forbindelser, som stammer fra petrokemiske processer. I den senere tid er nogle af disse blevet mistænkt for, sammen med andre forbindelser, at danne kræftfremkaldende stoffer. Som følge heraf substitueres disse stoffer i højere grad med udvalgte naturstoffer (f.eks. cocoamid), der besidder lignende egenskaber.



Cocoamid MEA, findes i kokosnødder.

hvor reaktanten stammer fra fossile brændstoffer. Eksempelvis fremstilles næsten al plastik på baggrund af petrokemiske reaktioner. Derudover benyttes de fossile resurser bl.a. også til asfalt. Den kemiske industri er fuldstændig afhængig af de fossile resurser, da også mange ikke-carbonholdige produkter fremstilles herfra. For eksempel produceres hydrogen, der anvendes til produktion af ammoniak (NH_3), fra den fossile resurse metan (CH_4).

De resterende 90-95 % af de fossile råstoffer benyttes til at udvikle energi. Energien holder vores boliger varme, forsyner os med elektricitet og driver transportsektoren. På nuværende tidspunkt er det kun en meget lille del af vore transportmidler, der benytter brændstof baseret på vedvarende energi. Der kommer dog flere og flere køretøjer, som kan benytte alternative brændstoffer som ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), biodiesel og hydrogen. Teknologierne er dog endnu ikke så veludviklede, at de rigtigt er slået igennem, men med de stigende oliepriser er der et stort incitament til at udvikle alternative brændstoffer.

Jordens fossile energiresurser er ikke ubegrænsede, og de fleste prognoser viser, at resurserne sandsynligvis er udtømte inden for en overskuelig årrække. Forudsigelser fra 2001 peger på, at olien vil være brugt op inden for

de næste 40 år og naturgassen om ca. 60 år, såfremt forbruget ikke ændres radikalt. Resurserne ophører ikke fra den ene dag til den anden, men når produktionen ikke længere kan dække efterspørgslen, vil der opstå alvorlige problemer, og den globale økonomi vil sandsynligvis afgørende forandres. De danske reserver af fossile resurser har en væsentlig lavere levetid end gennemsnittet. Med den nuværende indvindingshastighed vil reserve af olie og gas være udtømt inden, der er gået 15 år, såfremt der ikke opdages helt nye reserver, eller udvikles væsentlig mere effektive udvindingsmetoder.

Forbrænding af fossile resurser danner carbondioxid (CO_2). Siden mennesket fra sidste halvdel af 1700-tallet begyndte at brænde de fossile brændstoffer af i større mængder, er atmosfærens indhold af CO_2 steget til over det dobbelte af indholdet inden industrialiseringen. CO_2 er en drivhusgas, der medvirker til at holde på jordens varme. Gennemsnitstemperaturen på jorden uden drivhusgasser ville således ligge langt under frysepunktet. Store mængder drivhusgasser i atmosfæren er dog problematisk, da dette med stor sandsynlighed får temperaturen til at stige, hvilket igen medfører smeltning af indlandsis og gletsjere, stigning af verdenshavens niveau, voldsomme oversvømmelser og muligvis også andre

naturskatastrofer. Det er derfor ønskværdigt at finde mere miljøvenlige alternativer til de fossile brændstoffer. Et brugbart alternativ må ikke medvirke til ophobningen af CO_2 i atmosfæren, og begrebet CO_2 -neutral er blevet indført for at betegne sådanne mere miljøvenlige energikilder og processer. At en proces er CO_2 -neutral betyder, at processen ikke afgiver yderligere CO_2 til atmosfæren, end hvad den selv oprindeligt har optaget fra atmosfæren under dannelse af eventuelle reaktanter. Det er for eksempel CO_2 -neutralt at brænde træ i en pejs. Der dannes også væsentlige mængder CO_2 i blandt andet den kemiske industri, og det er derfor også vigtigt at minimere CO_2 -udledningen herfra.

I 2005 blev Kyoto-aftalen ratificeret, og der blev for alvor sat politisk fokus på at mindske udledningen af drivhusgasser. De deltagende lande forpligtede sig til at reducere deres udledning af drivhusgasser med minimum 5 % af værdien for 1990 inden år 2012. EU-landene har i fællesskab forpligtet sig til en samlet reduktion på 8 %. Danmark har dog forpligtet sig til at mindske udledningen med hele 21 %. Reelt set skal udledningen reduceres yderligere, da den danske udledning af CO_2 i praksis steg fra 1990 til 1995. Dette gør sig også gældende for andre deltagerlande, og med det in mente synes målet for Kyoto-aftalen umiddelbart ikke særligt realistisk, medmindre der sker en betydelig teknologiudvikling.

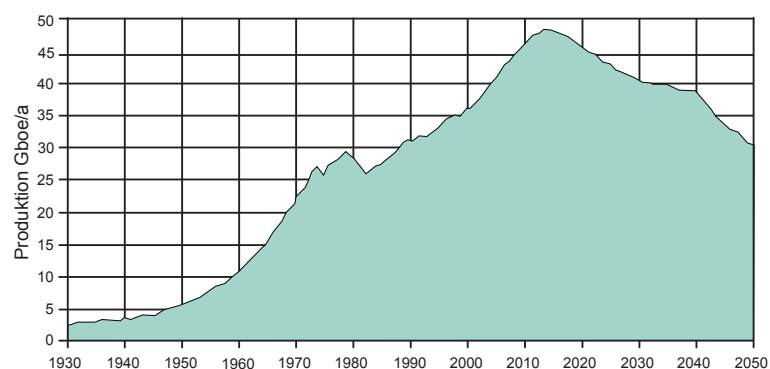
E-faktor til måling af affaldsmateriale

Det har altid været et problem for den kemiske industri at begrænse affaldsmængderne. Hvert år genereres store mængder af affald, og selv om råstofferne kan stamme fra fornybare resurser som biomasse, er vejen til det endelige produkt ikke nødvendigvis bæredygtig eller miljøvenlig.

På baggrund af affaldsmængden for et givet produkt er der udviklet en metode til at klassificere en given proces. Ved hjælp af denne metode beregnes en E-faktor (E står for Environmental), der udtrykker hvor meget affald, der genereres per produktenhed. E-faktoren er defineret som massen af affaldsmateriale i forhold til masse af produkt.

$$E\text{-faktor} = \frac{m_{\text{affald}}}{m_{\text{produkt}}}$$

Ved affaldsmateriale forstås de produkter, som ikke kan anvendes videre samt reagenser og solventer (opløsningsmidler), der ikke kan genanvendes. Hvis en proces har en lav E-faktor, genereres der således kun lidt affald pr. masseenhed af produktet, hvilket dog ikke er ensbetydende med, at processen totalt genererer mindre affald end en proces med en højere E-faktor. Eksempelvis kan fremstillingen af kemikalier i stor skala, såsom methanol (CH_3OH), sammenlignes med fremstillingen af medicinalvarer, f.eks. viagra. E-faktorerne er typisk hhv. 1 og 100 for de to procesområder, men den årlige affaldsmængde er hhv. 100.000 ton og < 2.000 ton. Den store forskel i affaldsmængderne skyldes, at der produceres væsentlig mindre mængder af medicinalvarer. E-faktoren er derfor kun en rettesnor, men kan benyttes, hvis der skal vælges mellem flere fremstillingsmetoder af samme produkt. E-faktoren afspejler endvidere ikke affaldets giftighed eller skadelighed, der naturligvis er en vigtig faktor. Om affaldet består af vand eller saltsyre, siger E-værdien således intet om.



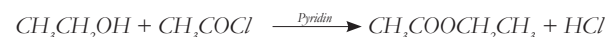
Scenarium for olieproduktionen på verdensplan. Efter år 2015 forventes den samlede produktion at falde, da der næppe længere opdages nye oliereservoirer. (Gboe = milliard tønder olie ækvivalenter).

E-faktorer for fremstilling af ethylacetat

E-faktoren udregnes for to mulige fremstillingsmetoder for ethylacetat. Beregningerne er foretaget under antagelse af, at der er 100 % omdannelse af reaktanterne, samt at selektiviteten for ethylacetat ligeledes er 100 %, altså at der kun produceres ethylacetat og ikke nogle biprodukter. I 1991 blev der på verdensplan produceret 700.000 ton ethylacetat. Ethylacetat (EtOAc) anvendes hovedsageligt som solvent (opløsningsmiddel) i farve- og lakindustrien, men anvendes også ved fremstilling af antibiotika.

Fremstillingsmetoder:

A: Fremstilling af ethylacetat ud fra ethanol og eddikesyrechlorid



Den dannede saltsyre kan omdannes til salt (NaCl) og vand ved tilsætning af natriumhydroxid.

Det antages, at der fremstilles 1 kg EtOAc. For at beregne mængden af affald der generes, er det nødvendigt at omregne masse til stofmængde.

$M(\text{EtOAc}) = 88,1 \text{ g/mol}$; $M(\text{pyridin}) = 79,1 \text{ g/mol}$; $M(\text{HCl}) = 36,5 \text{ g/mol}$

$n = m/M$

$n(\text{EtOAc}) = 1000\text{g}/(88,1 \text{ g/mol}) = 11,35 \text{ mol}$

Det ses, at EtOAc og HCl dannes i ækvivalente mængder, hvilket betyder, at der dannes samme stofmængde saltsyre som EtOAc. På den baggrund er det så muligt at beregne massen af den dannede saltsyre. Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), der anvendes som solvent, skal også indgå i beregningen. Pyridin er en heterocyklisk aromatisk forbindelse, der virker som base. Det antages, at den anvendte mængde af pyridin er ækvivalent med stofmængden af EtOAc.

$m(\text{pyridin}) = n \cdot M = 11,35 \text{ mol} \cdot 79,1 \text{ g/mol} \cdot 0,001 \text{ kg/g} = 0,90 \text{ kg}$

$m(\text{HCl}) = 11,35 \text{ mol} \cdot 36,5 \text{ g/mol} \cdot 0,001 \text{ kg/g} = 0,41 \text{ kg}$

$E\text{-faktor} = (m(\text{HCl}) + m(\text{pyridin})) / m(\text{EtOAc}) = 1,3$

B: Fremstilling af ethylacetat ud fra ethanol og eddikesyre



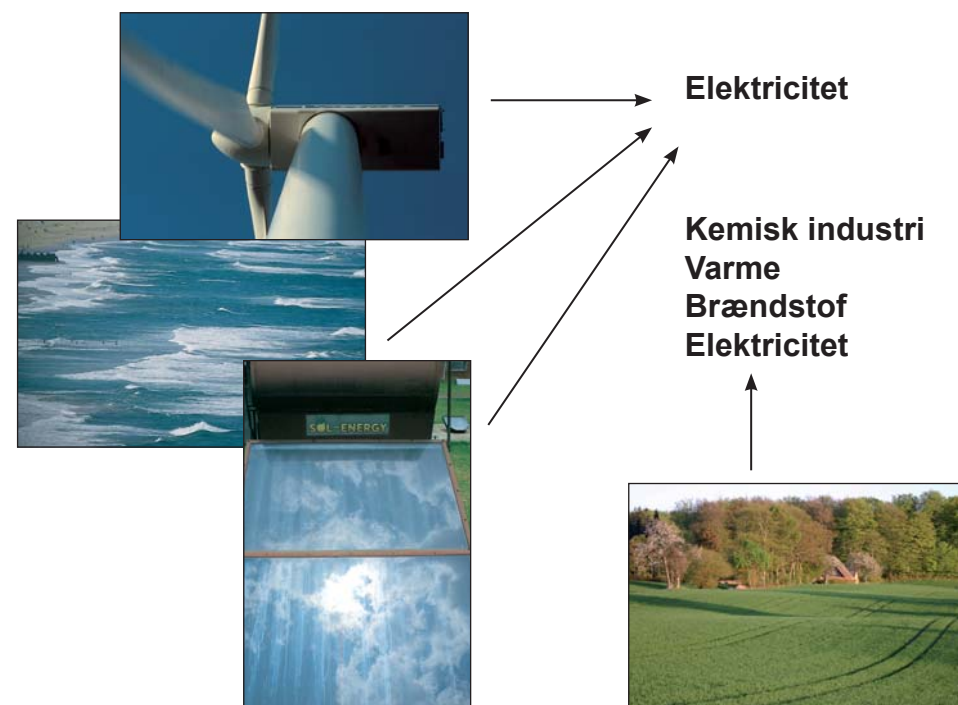
Der regnes igen på fremstillingen af 1 kg EtOAc.

$M(\text{H}_2\text{O}) = 18,0 \text{ g/mol}$

Under forudsætning af at vandet kan genbruges, er E-faktoren nul. Antages vandet som affald fås:

$m(\text{H}_2\text{O}) = 11,35 \text{ mol} \cdot 18,0 \text{ g/mol} \cdot 0,001 \text{ kg/g} = 0,20 \text{ kg}$

$E\text{-faktor} = 0,2$



Alternative energikilder er typisk særlig velegnede til produktion af elektricitet, eksempelvis vind, bølger og sol, der opfanges af vindmøller, bølgeenergianlæg og solceller. Biomasse kan ud over energiproduktion anvendes til fremstilling af kemikalier og brændstof.

Alternativer til fossile resurser

Inden for kemisk forskning og industri opfattes bæredygtighed i vid udstrækning som synonym med ”grøn” kemi, altså miljøvenlig, og ikke baseret på fossile resurser, der kun meget langsomt kan gendannes.

Der er en række alternativer til de fossile brændstoffer. I Danmark er vindmølleindustrien langt fremme, Norges foretrukne alternative energikilde er vandkraft, mens islændingenenes er geotermisk varme. Andre muligheder er for eksempel solenergi, bølgeenergi, atomkraft m.m. Alle disse alternativer er særligt velegnede til produktion af elektricitet, hvorimod et andet alternativ, biomasse, kan anvendes både til el- og varmeproduktion såvel som til produktion af kemikalier i den kemiske industri.

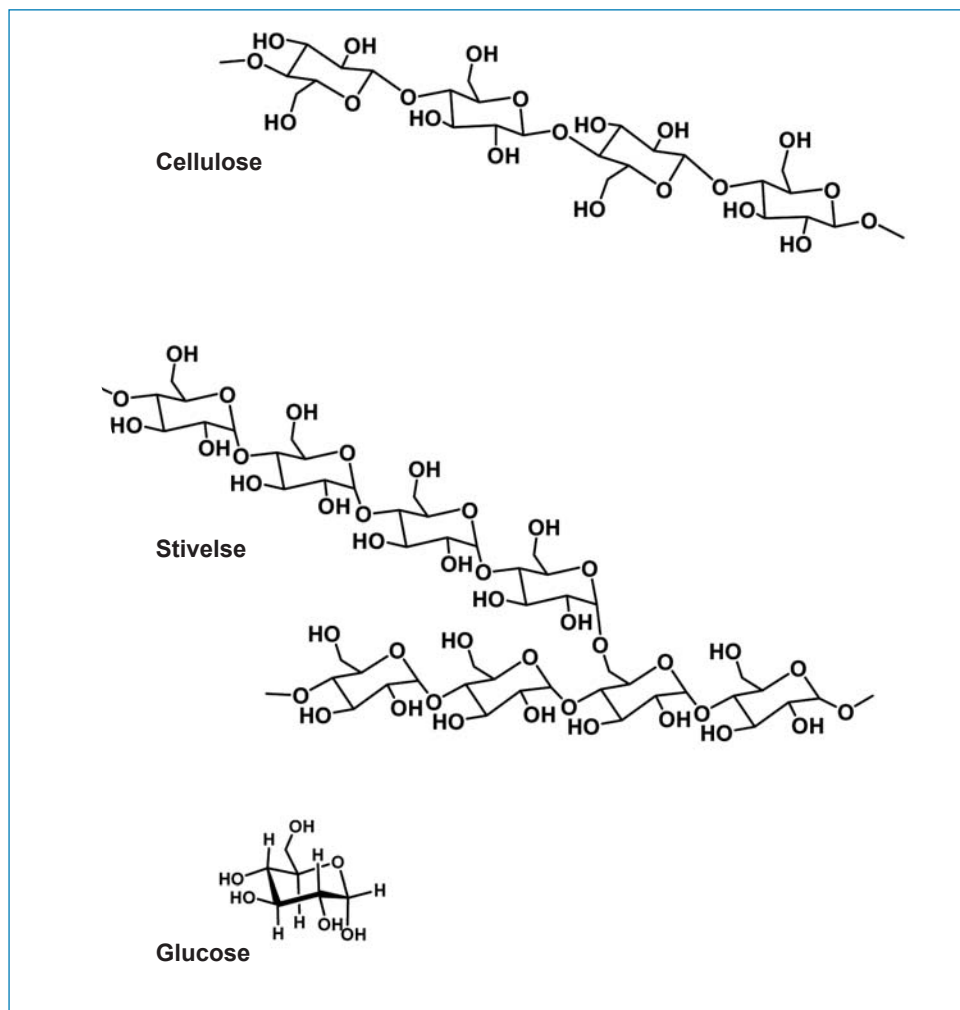
Solens indstråling er uden sammenligning den største energikilde på jorden. Solen leverer årligt så enorme mængder af energi, at vores samlede behov ville kunne dækkes mere end 10.000 gange alene fra indstrålingen over landområderne. Kun en brøkdel af denne energi bliver imidlertid udnyttet, og det er derfor nærliggende at finde metoder til at udnytte en større andel af solens energi.

Planter og træer vokser vha. fotosyntese. I fotosyntesen forbruges solenergi, carbondioxid og vand til dannelse af kulhydrater som stivelse og cellulose samt oxygen.



Ved at udnytte spildprodukter, som for eksempel halm fra landbruget, kan noget af denne solenergi genvindes i form af varme og elproduktion (ved forbrænding i et kraftvarmeværk) eller i form af syntetisk fremstillede kemikalier som ethanol, hydrogen og benzin. Kulhydrater som stivelse og cellulose er hovedbyggestenene i næsten alt levende, og i princippet kan de, ligesom de fossile brændstoffer, nedbrydes til vand og carbondioxid uanset, hvor komplekst sammensat de er.

Glucose er et sukkerstof og grundbyggestenen i cellulose. Store mængder af cellulose bliver brugt som brænde, hvorved kun brændværdien udnyttes. Der er således et stort potentiale i anden brug af cellulose som for eksempel råmateriale til andre kemiske forbindelser. Der foregår intensiv forskning i metoder til at omdanne sukker til enten benzin eller hydrogen. Ved omdannelse af sukker til benzin undgår man ulempen ved at skulle udvikle nye motorer, da det fortsat er samme type brændstof blot dannet ud fra vedvarende råmaterialer.



Glucose er grundbyggestenen i både cellulose og stivelse. Den eneste forskel på stivelse og cellulose er i bindingerne mellem glucoseenhederne.

Hydrogen kan fremstilles direkte fra sukker, men foruden hydrogen dannes også CO_2 i processen, hvilket som nævnt ikke er ønskværdigt. Imidlertid er sukker oprindeligt dannet ved fotosyntese, som forbruger CO_2 , så hele processen er CO_2 -neutral. Sukker kan endvi-

dere omdannes til andre brugbare kemikalier som f.eks. eddikesyre (CH_3COOH), der på nuværende tidspunkt fremstilles ud fra petrokemiske reaktanter. Der produceres 8,3 millioner ton eddikesyre årligt på verdensplan.



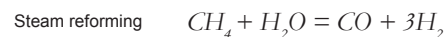
Professor Claus Hviid Christensen og ph.d. studerende Betina Jørgensen forsker i, hvordan kemien kan bidrage til en bæredygtig udvikling. Her taler de om brændselsceller.

CO₂ produktion ved petrokemisk produktion af eddikesyre

Den mest anvendte proces til fremstilling af eddikesyre er **Monsanto processen**. Her reagerer methanol med CO og danner eddikesyre ved hjælp af en rhodium katalysator.



CO bliver dannet ved steam reforming (en reaktion hvor vand oxiderer en carbonholdig forbindelse til CO og hydrogen) af methan. Methanol dannes ud fra CO og hydrogen.



Da der forbruges CO til produktionen af methanol, er det nødvendigt at udføre steam reforming på methan to gange per dannet eddikesyremolekyle for at fremstille udgangsstofferne CO og methanol. Ved steam reforming af methan udnyttes kun 2/3 til at danne produkter. Den resterende 1/3 benyttes som varmekilde til processen, der er energikrævende (endoterm), hvorved der dannes CO₂. Forbrændingen af methan sker efter følgende reaktion:



I det følgende beregnes den mængde CO₂, der genereres ved produktionen af et ton eddikesyre (AcOH).

$$m(\text{AcOH}) = 1 \text{ ton}; M(\text{AcOH}) = 60 \text{ g/mol}; M(\text{CO}_2) = 40 \text{ g/mol}$$

Stofmængden af eddikesyre:

$$n(\text{AcOH}) = m/M = 1 \cdot 10^6 \text{ g} / 60 \text{ g/mol} = 1,67 \cdot 10^4 \text{ mol}$$

For hver mol eddikesyre er der brugt to mol CO => $n(\text{AcOH}) = \frac{1}{2} n(\text{CO})$

For hver mol CO der dannes, er der forbrugt 3/2 mol methan => $n(\text{CO}) = \frac{2}{3} n(\text{CH}_4)$

For hver mol methan der bruges, dannes der 1/3 mol CO₂ => $n(\text{CH}_4) = 3 n(\text{CO}_2)$

På baggrund af dette ses det at $n(\text{AcOH}) = \frac{1}{2} \cdot \frac{2}{3} \cdot 3 n(\text{CO}_2) = n(\text{CO}_2) = 1,67 \cdot 10^4 \text{ mol}$

$$m(\text{CO}_2) = M \cdot n = \underline{0,7 \text{ ton}}$$

Det skal nævnes, at der i denne beregning ikke er taget højde for CO₂-dannelse i forbindelse med opvarmningen af syntesereaktoren m.m.

Det er også muligt at fremstille eddikesyren fra bioethanol

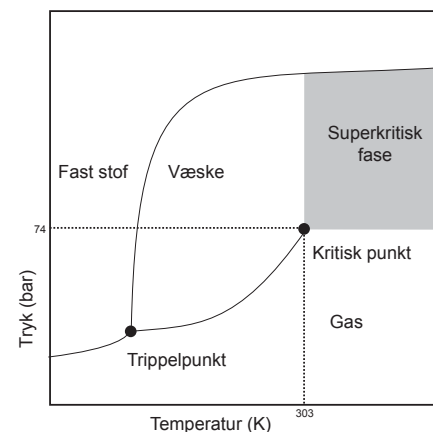


Herved bliver processen CO₂-neutral, så længe der ikke tages højde for opvarmning af reaktor m.m.

Kan CO₂-udspil udnyttes til bæredygtig kemi?

Udnyttelse og genindvinding af de enorme mængder CO₂, der afgives til atmosfæren fra de store kul- og oliefyrende kraftværker, ville kunne mindske drivhusproblemerne og være et afgørende skridt mod en bæredygtig udvikling.

CO₂ er en gas ved stuetemperatur og atmosfærisk tryk. Når temperaturen er 30°C og trykket 74 bar, når det såkaldte kritiske punkt for CO₂. Her er det ikke muligt at skelne mellem gasfase og væskefase, og CO₂ har da egenskaber svarende til begge faser. CO₂ i denne tilstand kaldes for superkritisk CO₂ (se figuren). Det har vist sig, at superkritisk CO₂ kan være et velegnet solvent i organiske reaktioner, hvor det træder i stedet for flygtige organiske og mere miljøskadelige opløsningsmidler. Derudover kan superkritisk CO₂ anvendes til oprensning af metal, da det kan fjerne uønskede organiske forbindelser samt rester af bearbejdningsvæsker. Hvis brugen af superkritisk CO₂ foregik i større skala, ville det være muligt derved at udnytte lidt af det uønskede CO₂.



Fasediagram for CO₂. Ud over det kritiske punkt er også angivet trippelpunktet. Ved trippelpunktet findes CO₂ i alle tre tilstandsformer, dvs. både som væske, gas og faststof.

Det er endvidere muligt at omdanne CO₂ til methanol ved reaktion med hydrogen.



Omdannelsen af CO₂ er særlig interessant i lyset af den voksende debat om "methanol-samfundet" som alternativ til det "fossile samfund", altså et fremtidigt samfund baseret på methanol som energibærer. Methanol er et anvendeligt stof til produktion af kemikalier og syntetiske brændsler, og det kan endvidere anvendes direkte i visse brændselsceller (læs mere i kapitlet "Brint og brændselsceller").

Bæredygtig fremstilling af hydrogen

Der er øget fokus på brugen af hydrogen som brændstof, og det har vist sig nødvendigt med nye metoder til fremstilling af hydrogen. Det er fortsat mest økonomisk at fremstille hydrogen ud fra de fossile resurser, men det er til gengæld ikke bæredygtigt. Hvis et "brint-samfund" (med hydrogen som den vigtigste energibærer) skal realiseres, skal produktionen baseres på bæredygtige metoder. Ellers er der kun vundet ganske lidt miljømæssigt. En mulig teknik er elektrokemisk spaltning af vand (elektrolyse). Da 70 % af jorden er dækket af vand, er dette umiddelbart lovende. Derudover gendanner brændselsceller det spaltede vand under dannelse af energi. Spaltningen af vand kræver elektricitet, men hvis elektriciteten bliver genereret af vedvarende energikilder, så vil processen være CO₂-neutral og bæredygtig (såfremt elprisen er billig nok). Mulige energikilder kunne være sol, vind og vandkraft.

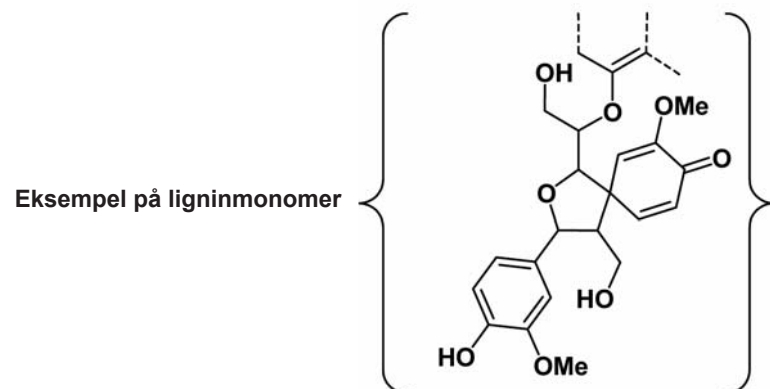
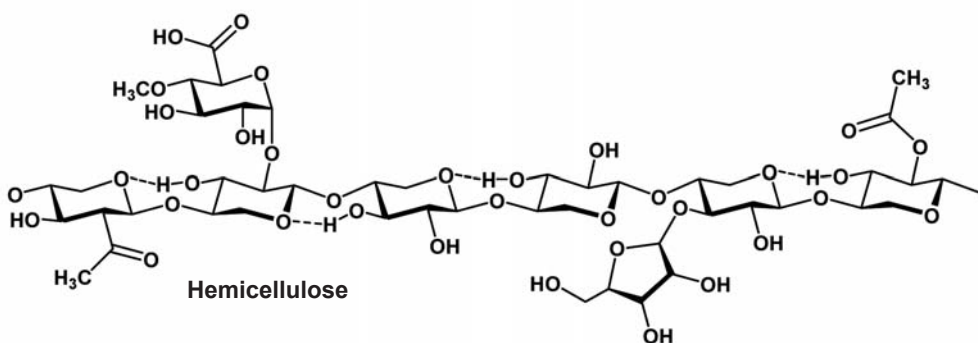
Halm som muligt alternativ til fossile brændstoffer

Et andet alternativ til de fossile brændstoffer er bioethanol, der er ethanol fremstillet ved fer-

mentering af biomasse som f.eks. halm. Først nedbrydes råmaterialet (halmen) ved hjælp af enzymer (hydrolyse), hvorefter nedbrydningsprodukterne, der typisk kan være glucose, omdannes til ethanol ved forgæring.



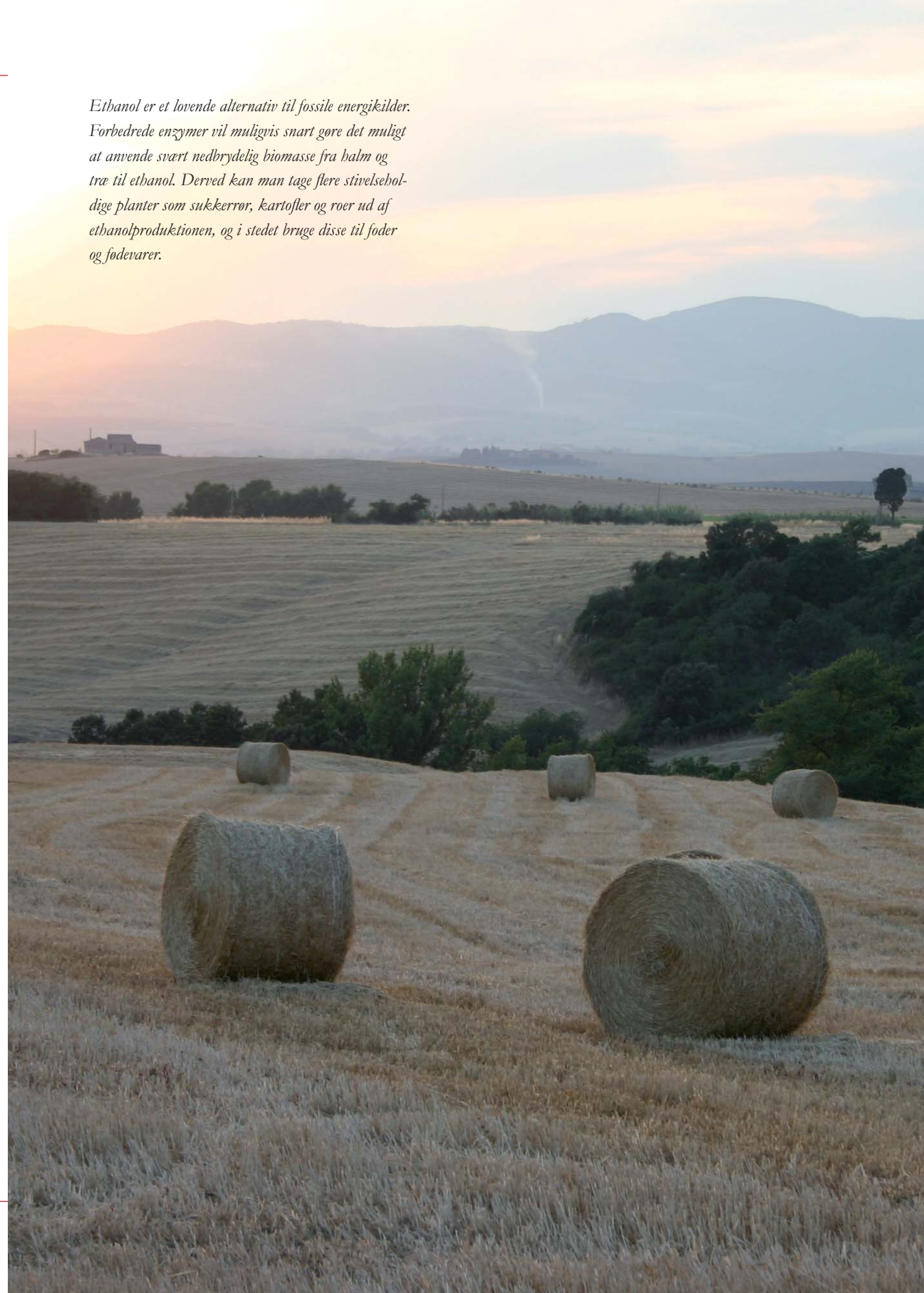
Der forskes for tiden i at optimere sammensætningen af enzymerne, således at sværere nedbrydelig biomasse, f.eks. lignocellulose, bliver lige så let anvendelig som f.eks. stivelse. Lignocellulosen udgør hovedparten af halm, og hvis udnyttelsen skal optimeres, er det nødvendigt, at ikke kun stivelsen, men også lignocellulosen, omdannes til ethanol. Lignocellulose består af lignin (20-30 %), cellulose (30-50 %) og hemicellulose (20-40 %).



Anvendelse af bioethanol i transportsektoren

Et potentielt anvendelsesområde for bioethanol er transportsektoren. Næsten alle biler kan uden modifikationer køre på en ethanol/benzin blanding med op til 10 % ethanol. Der produceres også biler, der kan køre på næsten 100 % ethanol. Hovedparten af bilerne, der fremstilles med hensigt på at køre på ethanol/benzin-blandinger, kan benytte varierende brændstofsammensætning og kaldes *alternierende brændstof køretøjer* (AFV). Nogle AFVer kan køre med blandinger fra 0 til 85 % ethanol, og bilens computer registrerer sammensætningen af brændstoffet og regulerer efterfølgende tændingen samt forholdet mellem luft og brændstof, så der sker en optimal udnyttelse af brændstoffet.

Ethanol er et lovende alternativ til fossile energikilder. Forbedrede enzymer vil muligvis snart gøre det muligt at anvende svært nedbrydelig biomasse fra halm og træ til ethanol. Derved kan man tage flere stivelseholdige planter som sukkerrør, kartofler og roer ud af ethanolproduktionen, og i stedet bruge disse til foder og fødevarer.



Eksempler på de carbonholdige forbindelser som lignocellulose indeholder udover cellulose.

I Brasilien er der allerede lang tradition for at anvende ethanol som brændstof, og her kan benyttes næsten 100 % ethanol i mange motorer. Benzin tilsættes kun som et denatureringsmiddel, så ethanol ikke kan drikkes. Der er endda lovgivning i Brasilien, som kræver, at alle køretøjer med forbrændingsmotor skal benytte en blanding af ethanol og benzin med et minimum indhold af ethanol på 26 %.

Også i USA begynder E85 (85 % ethanol/benzin blanding) at vinde indpas på brændstofmarkedet. Prisen er nu den samme eller i nogle stater lavere end prisen på almindelig benzin. Ethanol bruges også i transportsektoren som tilsætning i små mængder til benzinen, hvorved oktantal kan reguleres uden tilsætning af blyholdige forbindelser.

Anvendelse af bioethanol i den kemiske industri

Bioethanol kan benyttes i den kemiske industri som substituent for de petrokemiske reagenser. Det er for eksempel relativt simpelt at omdanne ethanol til syntesegas (CO , CO_2 og H_2), der er byggestenen i flere kemiske processer. På verdensplan fremstilles 23 millioner ton bioethanol årligt, hvilket er ca. tre gange så meget som mængden af eddikesyre. Bioethanol ville i dag nemt kunne erstatte produktionen af eddikesyre, men dog kun en lille brøkdel af den samlede produktion af carbonholdige kemikalier.

Det er forholdsvis enkelt at omdanne bioethanol til enten eddikesyre eller ethen. Produkterne vil medføre reduktion af CO_2 -udslip, da bioethanol stammer fra fornybare resurser, og dermed er CO_2 -neutral i modsætning til den nuværende petrokemiske produktion af stofferne.

Eddikesyre:



Ethen:



	Årlig produktion (ton/år)	Pris (Kr/kg)
Bioethanol	23·10 ⁶	1,55
Eddikesyre	8·10 ⁶	3,71
Ethen	120·10 ⁶	1,85

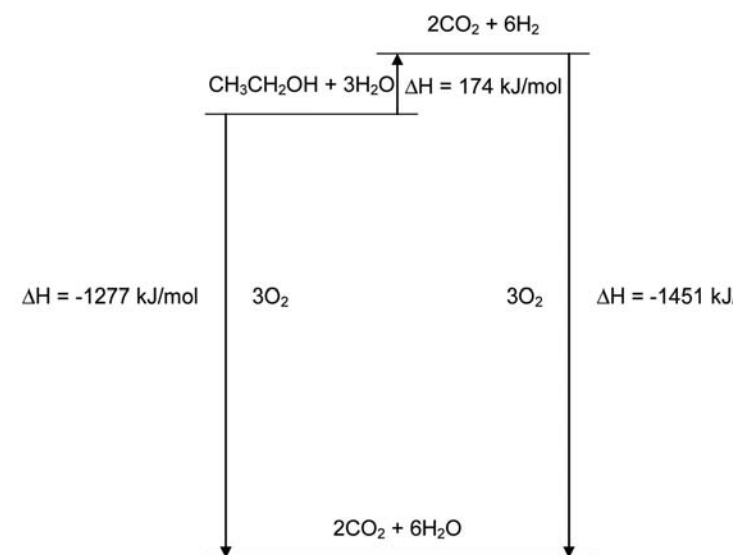
Tabel: Økonomiske aspekter i anvendelsen af bioethanol som råstof i den kemiske industri.

Ved at omdanne ethanol til eddikesyre fordobles prisen per vægtenhed, mens prisen for ethen er stort set den samme. Der er ikke taget højde for produktionsomkostningerne forbundet med omdannelsen, men der burde være basis for industriel omdannelse af ethanol til eddikesyre.

Produktion af hydrogen ud fra bioethanol er et hurtigt voksende forskningsområde. Det er på nuværende tidspunkt ikke økonomisk attraktivt, men er dog i de fleste tilfælde billigere end elektrolyse af vand, og den er måske det bedste alternativ til den petrokemiske hydrogenproduktion. I dag er det kun, når naturforhold muliggør meget billig elproduktion, som det er tilfældet med geotermisk varme på Island, at det reelt er muligt at producere hydrogen bæredygtigt. Den billige el gør elektrolysen af vand økonomisk rentabel.

Fra halm til hydrogen

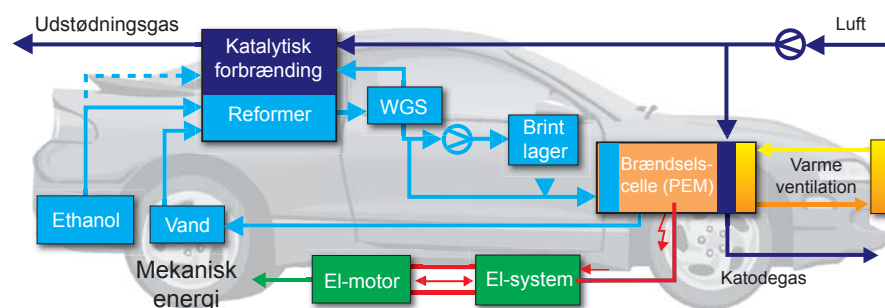
Solens energirige lys gør det muligt for planterne at danne sukker-stoffer ved fotosyntese ud fra atmosfærens indhold af vand og CO_2 . Disse sukkerstoffer har et højt energiindhold sammenlignet med vand og CO_2 , hvilket er hele grundlaget for anvendelse af biomasse. Sukkerstofferne kan i et bioraffinaderi omdannes til ethanol ved fermenteringsprocesser. Efterfølgende kan ethanol katalytisk omdannes til hydrogen og CO_2 . Dette er en relativt bekostelig affære, men som vi skal se, kan det muligvis svare sig, da hydrogen kan anvendes med en højere energiudnyttelse.



Energiværdi diagram for forbrænding af ethanol kontra hydrogen. Her kan man se, at der umiddelbart ikke er særlig stor forskel på brændværdien, ΔH , for ethanol og ethanol omdannet til hydrogen.

Figuren er et energiværdi diagram og illustrerer således energierne af de forskellige stoffer relativt. Ud fra figuren kan der regnes på hvordan den højeste nytteværdi af brændstoffet opnås. Er det ved forbrænding af halm, ved forbrænding af ethanol eller ved forbrænding af hydrogen? Set fra denne synsvinkel er der ingen tvivl om, at forbrænding af halm har den højeste nytteværdi, da det koster energi, hver gang et produkt skal omformes til et nyt produkt. Det er imidlertid således, at omdannelsen fra biomasse til ethanol finder sted mange steder i verden, fordi ethanol, i modsætning til biomasse, nemt kan anvendes som brændstof i biler. Virkningsgraden for forbrænding af ethanol i en bil er på ca. 25 %, hvilket vil sige, at et mol ethanol forbrændt i en bilmotor giver en energimængde per $0,25 \cdot 1277 \text{ kJ/mol} = 319 \text{ kJ/mol}$. Hydrogen kan derimod anvendes i brændselsceller (evt. også til brug i biler) med en virkningsgrad på ca. 50 %. Det koster ganske vist energi at omdanne ethanol til hydrogen, men den effektive energimængde pr mol bliver $0,5 \cdot 1451 \text{ kJ/mol} - 174 \text{ kJ/mol} = 552 \text{ kJ/mol}$. Det vil dermed være en stor fordel at omdanne ethanol til hydrogen frem for at brænde den af – i hvert fald når teknologien er blevet fuldt udviklet. Ideen er skitseret på figuren.

Fra halm til hydrogen



Et eksempel på hvorledes ethanol kan anvendes som brændstof til biler. Her bliver ethanol sammen med vand katalytisk omdannet til hydrogen i en reformer. Efterfølgende anvendes hydrogen i brændselsceller, der producerer den nødvendige elektricitet til bilen. Sådan et system ville i øvrigt som ekstragevinst give stort set lydløse biler.

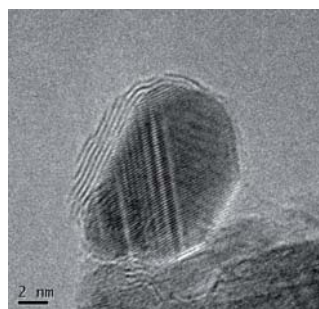
Omdannelsen af ethanol til hydrogen kan beskrives ud fra en såkaldt steam reforming reaktion under tilstedeværelse af en katalysator.



Reaktionen er endoterm og kræver temperaturer på over 400 °C. Reaktionsmekanismen er i virkeligheden langt mere kompliceret, og et mellemprodukt er ethen, der opstår ved at eliminere vand fra ethanol (dehydrering).



Dannelsen af ethen er et problem, da dette meget nemt kan sætte sig på katalysatoren, hvor det danner en polymerfilm af carbon, og dermed deaktiverer katalysatoren. På næste figur ses et TEM-billede (Transmissionselektronmikroskopi) af en nikkelkrystal (som er den aktive del af den anvendte katalysator). De tynde linjer er nikkelpartiklens krystalgitterstruktur, mens de blødere og lidt bredere linjer rundt om krystallen er carbon, som ligger i grafitlag. Når grafitlagene fuldstændig har omkranset nikkelpartiklerne, virker katalysatoren ikke længere. En af de store udfordringer her er derfor at finde en måde, hvorpå kuldannelsen kan undgås.



TEM-billede af nikkelkrystal omgivet af grafit. Billedet viser hvad der kan ske med katalysatoren (nikkelkrystallen) under steam reforming-processen. Krystallen er blevet omkranset af et tyndt lag af carbon, som får den til at deaktivere, hvilket vil sige, at katalysatoren ikke længere fungerer, og reaktionen går i stå.

En bæredygtig fremtid?

I dag bliver ca. 5 % af de carbonholdige kemikalier fremstillet ud fra fornybare resurser. Optimistiske forudsigelser anslår, at det i år 2030 vil være 25 %, der fremstilles fra fornybare resurser. Denne forøgelse vil kunne tilskrives en udvikling af teknologi samt en udvidelse af forskernes viden om egenskaberne af biomasse som f.eks. lignocellulose. Overgangen til et mere bæredygtigt samfund afhænger altså mere eller mindre af verdens forskere, nuværende som kommende.

Umiddelbart er den samfundsmæssige udvikling inden for energi- og kemikalieproduktion næppe bæredygtig i dag. Men som dette kapitel påpeger, er der mange muligheder for at ændre udviklingen. Der arbejdes intensivt både på forskningsinstitutioner og virksomheder overalt i verden med at udvikle alternativer til den nuværende produktion.

Forfattere



Ph.d. studerende
Betina Jørgensen



Ph.d. studerende
Jeppe Rass-Hansen



Professor Claus Hvuid
Christensen



Kemisk design af lægemidler

*Af ph.d. studerende Lars Linderoth,
ph.d. studerende Flemming Gundorph Hansen
og Professor Robert Madsen*



Vi er blevet gode til at forstå sygdomme i detaljer, dvs. hvilke molekulære mekanismer der er involveret i et sygdomsforløb. Derfor er kemikere i stand til at designe lægemidler, der er specifikt rettede mod netop én sygdom. Kemisk fremstilling og design af lægemidler er dog langt fra trivial, og der går typisk 10-13 år, fra man får en idé til et lægemiddel, til det introduceres på markedet. Derfor er der nu, men i særdeleshed også i fremtiden, brug for kemikere, der kan forske i medicinalkemi.

Har man ondt i hovedet tager man en hovedpinepille. Har man allergi får man fat i nogle antihistaminer. Der er utallige situationer i vores hverdag, hvor vi alle sammen benytter os af lægemidler. Når ens læge udskrifter en recept på et medikament, tænker de færreste over, at de sygdomme, som vi i dag bekæmper med et par piller i ny og næ, kunne være dødbringende for i tiden. Havde det da heller ikke været for dygtige forskere inden for det naturvidenskabelige fagområde, havde de fleste af disse sygdomme stadig været mere eller mindre uhelbredelige.

Der kommer dog fortsat flere og nye typer sygdomme til i verden, og derfor er der til stadighed brug for at udvikle nye og effektive lægemidler til at bekæmpe disse. Der an-

vendes enorme resurser på udviklingen af nye lægemidler, men det er kun et fåtal af resurserne, der resulterer i et nyt lægemiddel. Gennemsnitligt koster det 802 millioner dollars at bringe et nyt lægemiddel ud på markedet, og det er efterhånden kun de største medicinalfirmaer, som har de nødvendige resurser til at udvikle nye lægemidler.

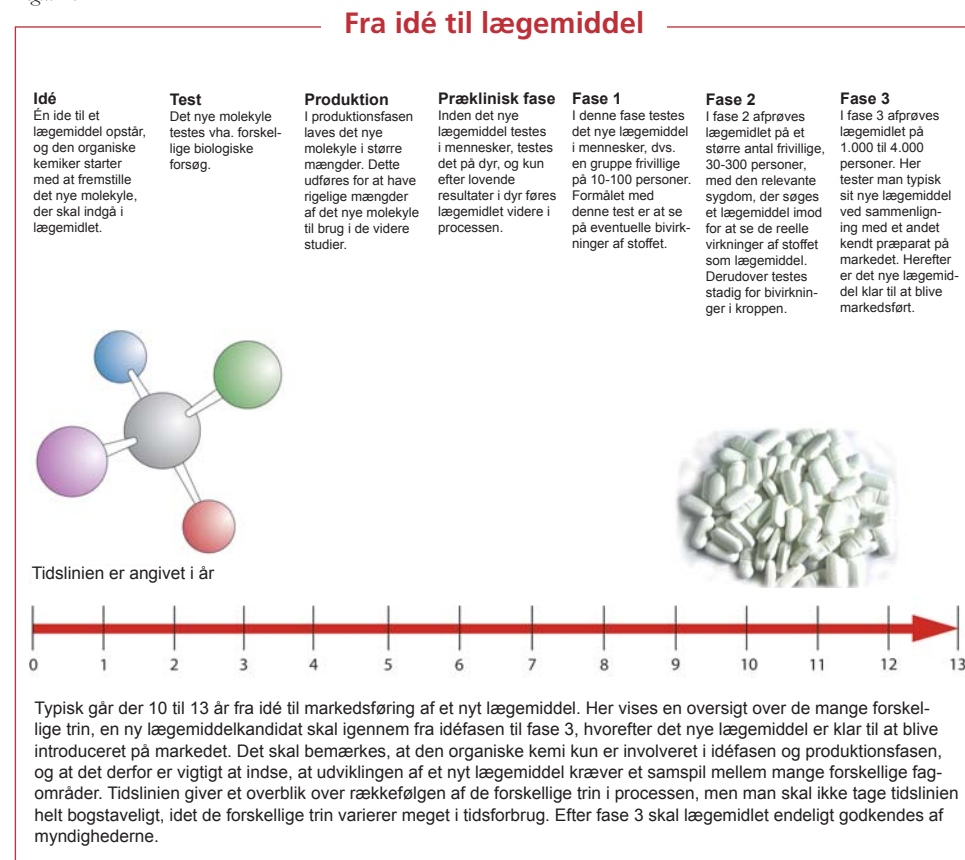
Organisk kemi spiller en afgørende rolle meget tidligt i udviklingsprocessen. Den organiske kemi, der populært sagt er kemien baseret på grundstoffet carbon (kulstof), benyttes allerede fra den første idé udspringer, og et nyt lægemiddel tager sin begyndelse. Det er efter den første tanke om et nyt molekyle som lægemiddelstof, at den organiske kemiker kommer ind i billedet.

Den organiske kemiker starter med at finde ud af, hvordan det nye molekyle skal opbygges og går efterfølgende i laboratoriet for at fremstille det nye molekyle trin for trin. Når kemikeren har dannet det nye molekyle, afprøves det i forskellige biologiske sammenhænge for at se, om det har den tilsigtede virkning som nyt lægemiddelstof. Det er dog langt fra altid, at et nyt molekyle virker efter hensigten. Derfor laver man talrige molekyler med en lignende opbygning for til sidst at finde lige netop det molekyle, der har den optimale struktur. Da det således kun er et fåtal af de molekyler, der fremstilles i laboratoriet, som bliver benyttet i et endeligt lægemiddel, er det klart, at en af

de første flaskehalse i processen mod et nyt lægemiddel ligger i den organiske kemikers fremstilling af de nye molekyler. Den organiske kemiker er imidlertid kun en lille, men vigtig, brik i hele processen. Efter fremstillingen af det nye potentielle lægemiddel følger en lang række faser, før det endelige medikament kan sendes på markedet (se figur 1).

Dette kapitel har til hensigt at give en beskrivelse af udvalgte lægemidler ud fra et organisk kemisk synspunkt. Lægemidlerne er nogle af de mest kendte lægemidler på markedet i dag, og beskrivelserne giver et indblik i tilblivelsen af og historien bag disse lægemidler.

Figur 1.



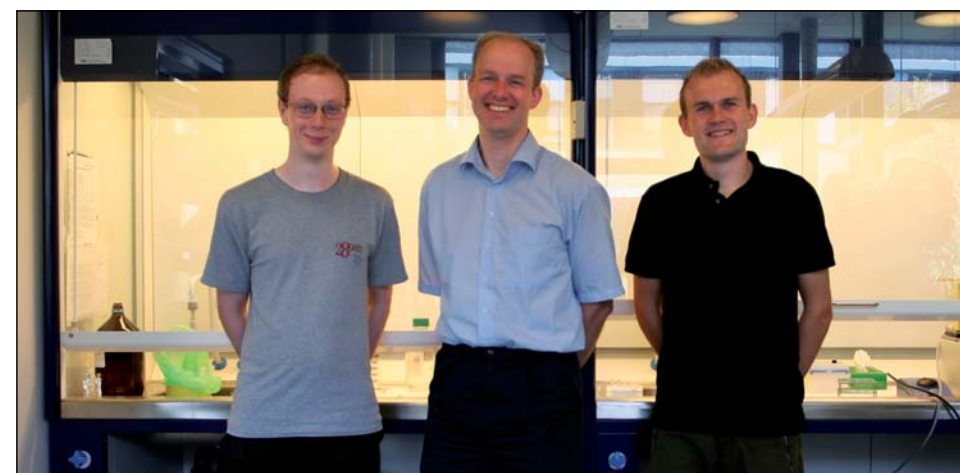
Aspirin®

Indtagelse af alkohol kan som bekendt medføre hovedpine og generelt ubehag. I denne forbindelse er der mange, som erfarer Aspirins effekt på hovedpine, når de rækker ud efter pilleglasset dagen derpå. Kort tid efter indtagelsen lindres smerterne, og man er så godt som født på ny.

Vi er i nutiden privilegerede over denne lette tilgang til smertelindring, og man må derfor med gru tænke på, hvordan vore forfædres smerter må have plaget dem uden nogen mulighed for lindring i form af små hvide piller, som vi nu kan købe i ethvert supermarked. Vores forfædre fandt imidlertid ganske hurtigt ud af, hvordan man kunne lindre smerter. Det var grækeren Hippokrates, der var en af de første, som rapporterede, hvorledes man kunne lindre smerter. Hippokrates fandt i ca. år 400 f.kr. ud af, at saften fra piletræets bark kunne nedsætte kløe, hovedpine og feber, og man begyndte efterfølgende at benytte saften fra piletræs bark til fortrinsvis at lindre smerter for fødende kvinder. Hippokrates beretter dog ikke noget om, hvordan man fandt ud af, at piletræets bark havde denne virkning. Det skal der heller

ikke gættes på her, men der skal blot tilføjes, at man må have smagt på mange mærkelige ting dengang i søgen efter nye anvendelsesmuligheder af naturen.

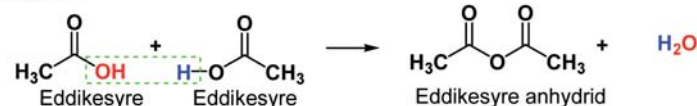
En ting er dog sikkert, og det er, at det aktive stof i barken senere fik navnet *Salicin*, opkaldt efter det latinske navn for det hvide piletræ, *Salix alba*. Der gik dog mange år, før dette blev kendt, og det var da heller ikke før i 1828, at det lykkedes den franske farmakolog Henri Leroux og den italienske kemiker Raffaele Piria at isolere den krystallinske form af Salicin, der forekommer som et hvidt pulver med en bitter smag. Efterfølgende fandt man ud af, at Salicin giver en pH-værdi under 7, når det opløses i vand, og man karakteriserede derfor stoffet som surt og kaldte det derfor Salicylsyre. I 1839 blev Salicylsyre oprenset ud fra mjødurt af tyske forskere. De fandt ud af, at når man indtager Salicylsyre, får man fordøjelsesproblemer, f.eks. maveirritation og diarré, og i grove tilfælde – ved indtagelse i høje doser – kunne det også føre til døden. Salicylsyre mistede derfor lidt af sit ry som vidundermiddel, og mange folk tabte utvivlsomt lysten til at bruge stoffet.



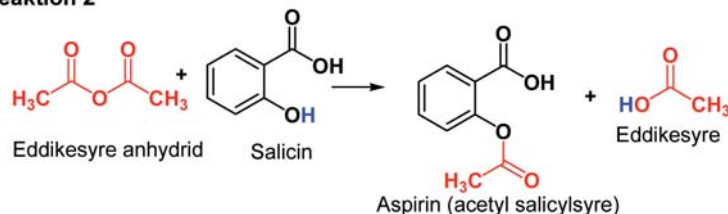
Artiklens forfattere: Fra venstre ph.d. studerende Flemming Gundorph Hansen, professor Robert Madsen og ph.d. studerende Lars Linderoth.

Fremstilling af Aspirin

Reaktion 1



Reaktion 2



Reaktion 1: Da Felix Hoffman udførte syntesen af Aspirin, gjorde han det ud fra eddikesyre anhydrid. Eddikesyre anhydrid dannede han ud fra eddikesyre som vist i reaktion 1.

Reaktion 2: Efter at have fremstillet eddikesyre anhydrid reagerede Felix Hoffmann stoffet med salicylsyre og dannede derved "vidundermidlet" Aspirin, eller acetyl salicylsyre, som er den mere korrekte kemiske betegnelse af stoffet. Eddikesyre anhydrid er faktisk en væske, og reaktionen udføres derfor typisk i ren eddikesyre anhydrid. Det vil sige, at eddikesyre anhydrid har rollen som både solvent og reaktant i reaktionen. Det giver den grundlæggende fordel, at reaktionen faktisk drives mod produkterne ifølge Le Chateliers' princip.

Figur 2.

Løsningen på problemet kom næsten 60 år senere i 1897, da Felix Hoffman fra firmaet Friedrich Bayer & Co. begyndte at forske i brugen af Salicylsyre. Han fandt ud af, at omdannelsen af en hydroxylgruppe i Salicylsyre til en acetylgruppe gav udslag i en markant reduktion af bivirkningerne ved brugen af stoffet samtidig med, at de medicinske effekter af stoffet blev bibeholdt. Felix Hoffman var særlig ivrig efter at finde en løsning på problemet, idet hans far var utroligt plaget af gigt og derfor havde store problemer med at sove om natten. Der går historier om, at Felix Hoffman først testede sit nye stof på rotterne, der huserede på hans loft. Da han fandt ud af, at ingen af rotterne døde efter indtagelsen af stoffet, turde han gå skridtet videre. Han gav stoffet til sin far, inden han skulle sove. De blev begge meget overraskede, da faren vågnede op næste morgen efter den første smertefri nat i mange, mange år. Herved havde Felix Hoffmann testet et nyt lægemiddel i den rækkefølge, som lægemidler

testes på i dag (som beskrevet i indledningen til dette kapitel), dvs. først efter test på dyr bliver stoffet testet på mennesker.



Felix Hoffmann, manden der var hovedårsagen til Aspirins opdagelse, som ændrede livet for mange mennesker.

Da Felix Hoffmann havde ændret strukturen af det naturligt forekommende stof Salicin og samtidig havde vist, at stoffet virkede med stor succes som lægemiddel, havde han faktisk fremstillet verdens første syntetiske (dvs. ikke naturligt forekommende) lægemiddel. Man kan derfor med rette sige, at kemikeren Felix Hoffmann med sin opdagelse dannede grundlaget for starten på den farmaceutiske industri, som vi kender den i dag. Det nye stof, som Felix Hoffmann havde fremstillet, fik navnet Aspirin. "A" for acetyl, "spir" fordi Salicin isoleres fra planter, som hører til Spirea plantefamilien, og "in" fordi det var sådan, man typisk sluttede navnet på naturlige lægemidler dengang.

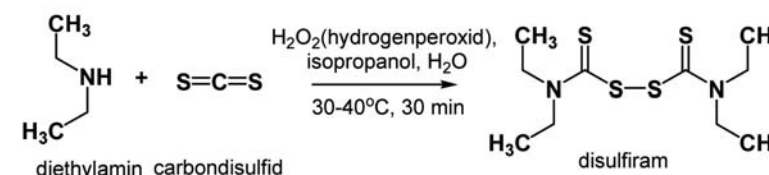
Aspirins historie slutter imidlertid ikke her, da præparatet fortsat finder anvendelse i mere eller mindre overraskende sammenhænge. Man har blandt andet fundet ud af, at Aspirin kan reducere risikoen for gentagne hjerteanfald hos mennesker, som allerede har haft et hjerteanfald, samt at Aspirin kan reducere risikoen for dødsfald efter et hjerteanfald (rutinemæssig brug af Aspirin beskytter også mennesker med høj risiko for blodpropper). Derudover har Aspirin også vist lovende resultater i forebyggelsen af visse typer af kræft. Erfaringer med Aspirins anvendelse er imidlertid ikke kun positive, idet stoffet også kan give anledning

til en del bivirkninger. Hvert år omkommer mennesker som følge af brugen af Aspirin og Aspirinrelaterede produkter. Præparatet kan eksempelvis angribe maveslimhinden, hvilket resulterer i mavesår og andre mave-tarmproblemer. Aspirin er også giftigt overfor nyre og lever, og det kan ligeledes fremkalde astma. Samlet må man dog betegne Aspirin som et af de mest vellykkede lægemidler nogensinde. Syntesen af stoffet førte ikke bare til opdagelsen af et velfungerende lægemiddel, men det satte samtidig skub i udviklingen inden for hele lægemiddelindustrien og fik derfor stor indflydelse på sygdomsbehandlingen, som vi kender den i dag.

Antabus®

Som udgangspunkt kan et lægemiddel defineres som et stof, der fjerner, reducerer eller forebygger en uønsket tilstand i kroppen. Dette afsnit handler imidlertid om Antabus, som faktisk, ved indtagelse af alkohol, inducerer en uønsket tilstand i kroppen. Uanset om Antabus kan betragtes som et lægemiddel eller ej, så er det dog sikkert, at Antabus er en betydningsfuld opdagelse, der har hjulpet mange mennesker ud af deres alkoholproblem.

Fremstilling af disulfiram



Disulfiram, som er den aktive komponent i Antabus, har den mere korrekte kemiske betegnelse tetraethylthiuram disulfid. Fremstillingen af disulfiram sker ud fra reaktion mellem diethylamin og carbondisulfid ved hjælp af hydrogenperoxid. Reaktionstiden er blot 30 minutter, og reaktionstemperaturen er kun 30-40°C, så det er ikke et stof, der kræver særlig kompliceret kemi til fremstilling.

Figur 3.

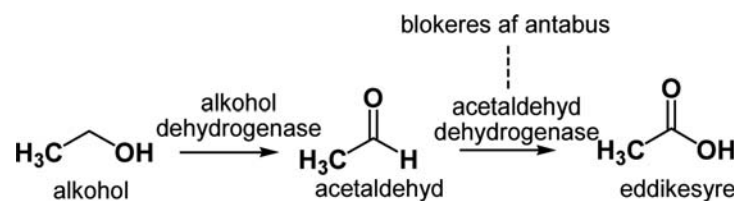
Opdagelsen af Antabus skete i virkeligheden ved et tilfælde. Dr.med. Erik Jacobsen og dr. pharm. Jens Hald arbejdede i 1948 på den danske medicinalfabrik Medicinalco med et kemisk stof kaldet disulfiram. Som mange forskere før dem, manglede de forsøgspersoner til at teste deres nye stof på, og de indtog derfor selv en dosis af stoffet for at teste stoffets virkning på den menneskelige organisme. Umiddelbart efter at de havde indtaget stoffet, var det frokosttid, hvilket inkluderede en kold pilsner. Efter frokosten oplevede forskerne en ubehagelig tilstand med hjertebanken, hurtigt åndedræt og blussende ansigter. Da de inden frokosten havde indtaget disulfiram, konkluderede de, at det nye stof i kombination med alkohol måtte føre til denne ubehagelige tilstand, der mest mindede om voldsomme tømmermænd. Da stoffet egentlig var fremstillet med henblik på at skulle fungere som ormemiddel, gjorde det ikke opdagelsen mindre interessant, og der gik ikke lang tid, før man begyndte at benytte stoffet til alkoholafvænnning. Navnet Antabus blev da også inspireret af stoffets anvendelse, idet Antabus er en sammentrækning af anti og abusus, som betyder misbrug.

Antabus virker ved, at det hindrer nedbrydelsen af alkohol i kroppen, og derved forlænges og forstærkes graden af tømmermænd efter indtagelse af alkohol (se figur 4). Det kemiske navn for Antabus er disulfiram eller mere korrekt tetraethylthiuram disulfid. Strukturen af stoffet fremstår en smule anderledes, end de normale kemiske strukturer man ellers ser, ikke mindst ved antallet af svovlatomer i molekylet. Man skal huske på, at svovl tilhører samme hovedgruppe som oxygen og derfor på mange områder har en lignende kemisk opførsel. Svovl danner i dette tilfælde to bindinger til de nærliggende atomer og danner her S=C dobbeltbindinger, ligesom oxygen danner O=C dobbeltbindinger. Det betyder dog ikke, at svovlatomerne i disulfiram lige så godt kunne være udskiftet med oxygenatomer, da dette formentlig ville ændre effekten af stoffet signifikant.

Penicillin®

De fleste har prøvet at have en eller anden form for infektion, der skulle behandles med antibiotika. Når man nævner antibiotika, tænker mange nok på penicillin, og en del kender

Virkningen af Antabus

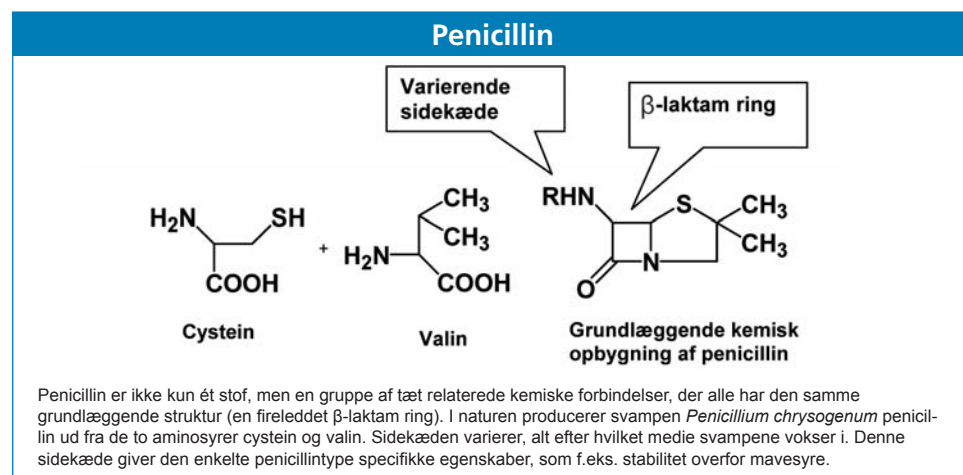


Uden indtagelse af Antabus nedbrydes alkohol i leveren af enzymet alkohol dehydrogenase til acetaldehyd, som efterfølgende nedbrydes til harmløs eddikesyre af enzymet acetaldehyd dehydrogenase. Ved indtagelse af Antabus hindres nedbrydelsesprocessen af alkohol imidlertid, idet Antabus blokerer for enzymet acetaldehyd dehydrogenase. Dette bevirker, at efter indtagelse af alkohol og ved samtidig brug af Antabus forhøjes koncentrationen af acetaldehyd i blodet 5 til 10 gange i forhold til indtagelsen af samme mængde alkohol uden brug af Antabus. Da acetaldehyd er en af de vigtigste grunde til, at vi får tømmermænd, bevirker Antabus derfor, at man får et "tømmermændschock" blot 5 til 10 minutter efter indtagelse af alkohol. Effekten kan vare ved i perioder fra 30 minutter til flere timer.

Figur 4.

En typisk opstilling til en kemisk reaktion med oliebad til opvarmning af reaktionsblandingen samt snavler til afkøling af solvent som fordamper fra reaktionsblandingen. Produktet ses i forgrunden.





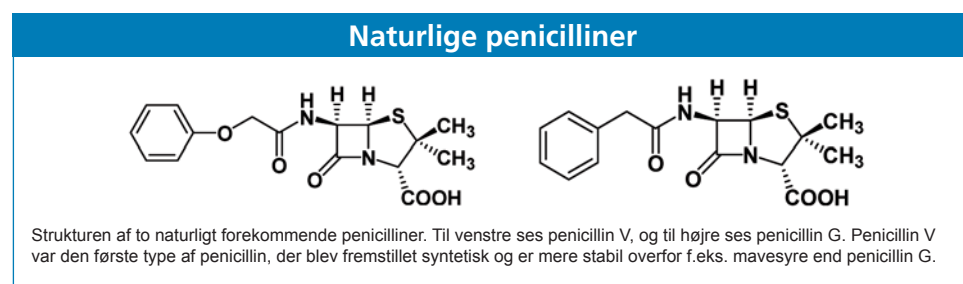
Figur 5.

sikkert historien om, hvordan den skotske læge og bakteriolog Alexander Fleming i 1928 opdagede, hvordan en skimmelsvamp, der ved et uheld var havnet i en petriskål, havde slået de omkringvoksende bakterier ihjel. I stedet for at smide denne petriskål ud, identificerede han, hvilken svamp der var tale om, nemlig *Penicillium notatum* (også kaldet *Penicillium chrysogenum*). Denne skimmelsvamp har da også lagt navn til penicillin, der er den substans, der dræbte de patogene (sygdomsfremkaldende) bakterier. Penicillin er afledt af det latinske *penicillus*, der betyder svamp eller pensel, og er en generel betegnelse for stoffer, der har den kemiske opbygning som vist i figur 5.

Fleming kunne ikke nok kemi eller biokemi til at oprense stoffet (der formentlig var en blanding af naturligt forekommende penicilliner),

og der skulle gå hele 10 år, inden patologen Howard Walter Florey og kemikeren Ernst Boris Chain fremstillede en lille portion rent penicillin og fandt ud af, at det kunne bruges til at bekæmpe bakterieinfektioner i mennesker. Fleming, Florey og Chain modtog i 1945 nobelprisen i medicin og fysiologi for opdagelsen og isoleringen af penicillin.

Beklageligvis havde man i England, på grund af 2. verdenskrig, meget store problemer med at producere nok penicillin. Derfor rejste Florey i 1941 til USA, hvor man ved brug af fermentering (en metode der benytter mikroorganismer) fik en større produktion af penicillin i gang; nok til at man kunne behandle de allierede soldater.



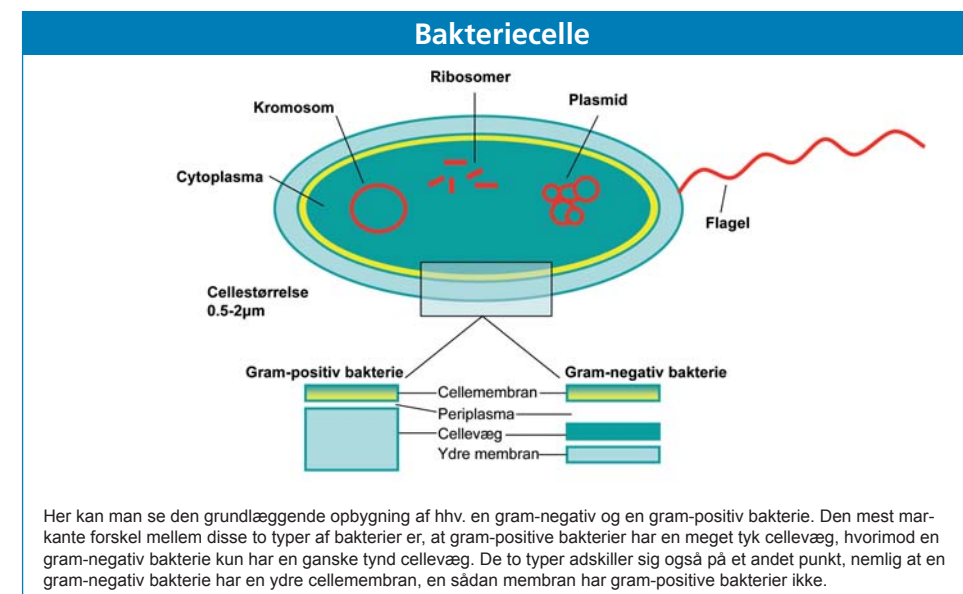
Figur 6.

Under 2. verdenskrig arbejdede omkring 1.000 engelske og amerikanske kemikere i fællesskab på at opklare strukturen af penicillin og på at syntetisere det, men uden succes. Det var først i 1945, at Dorothy Crowfoot-Hodgkin, ved hjælp af røntgenkrystallografi, en teknik, der kan tage tredimensionelle billeder af molekyler (se kapitlet "Livets kemi under lup"), opklarede strukturen af penicillin V, der er en af de naturligt forekommende penicilliner (se figur 6).

Den fireleddede ring i penicillin kaldes for en β-laktam ring, og det er denne ring, der giver penicillin dens bakteriedræbende effekt. Desværre er penicillin på grund af denne β-laktam ring ikke særlig stabil, og det blev i første omgang dømt til at være et umuligt problem at løse, dvs. man mente ikke, at man kunne syntetisere det kemisk. Under forsøg på at fremstille penicillin viste det sig, at β-laktam ringen ikke var stabil overfor hverken syre eller base, hvilket på daværende tidspunkt betød, at man måtte udvikle helt nye syntesemetoder til at klare dette tilsyneladende uløselige problem. Det

tog da også omkring 10 år, førend problemet blev løst af John Sheehan og hans gruppe på Massachusetts Institute of Technology (MIT). Det kulminerede i den første syntese af penicillin (penicillin V) i 1957, hele 29 år efter dets opdagelse. Syntesen af penicillin viser, at der nogle gange skal megen ihærdighed og nyudvikling til for at løse et kemisk problem. Men i dette tilfælde blev ihærdigheden belønnet i form af de talrige mennesker, som i tidens løb er blevet reddet af penicillin.

Man kunne måske undre sig over, hvorfor man overhovedet kemisk ville fremstille penicillin, når man kunne få det produceret af mikroorganismer ved fermentering. Dette er der flere gode grunde til. For det første er penicillin kun virksomt overfor gram-positive bakterier (bakterier med en tyk cellevæg, som mangler en ydre membran), og man håbede derfor, at man kemisk kunne modificere penicillin, så det også kunne bruges til bekæmpelse af gram-negative bakterier (bakterier med en tynd cellevæg, som har en ydre membran).



Figur 7.

For det andet udviklede nogle patienter allergi overfor penicillin, hvorfor man satte sig på at kunne fremstille typer, som disse personer ikke var allergiske over for. For det tredje udviklede nogle bakterier resistens over for penicillin, og man håbede, at halvsyntetiske penicilliner kunne afhjælpe dette problem (halvsyntetiske penicilliner er penicilliner, som er fremstillet ud fra stoffer, som er lavet af naturen selv, f.eks. penicillin, som er ændret ved få kemiske trin). Derfor var det utrolig vigtigt at være i stand til at kunne fremstille penicillin syntetisk, idet man så kunne lave analoger (efterligninger), der kunne løse en eller flere af ovenstående problemstillinger. Dette er til dels lykkedes, og det er sikkert, at brugen af penicillin har haft en stor betydning for stigningen i den gennemsnitlige levealder, idet man før i tiden døde af de infektioner, man nu kan helbrede med penicillin.

Anti-hiv-medikamentet Azidothymidin (AZT)

Azidothymidin, AZT, er også kendt under navnet Zidovudin, Retrovir eller Retrovis. I 2003 var der, ifølge Verdens Sundheds Organisation (WHO), 37,8 millioner hiv-inficerede mennesker i verden, heraf var der 4,8 millioner nye tilfælde, mens 2,9 millioner døde af aids. Det er derfor en stor og vigtig opgave at udvikle medicin mod hiv.

Hiv (Human Immundefekt Virus) er en såkaldt retrovirus, der ved smitteoverførsel indfører RNA ind i cellen. Det indførte RNA virker som skabelon for syntesen af en viral komplementær DNA-streng inde i cellen på den inficerede person. Syntesen af viralt DNA (viralt RNA => viralt DNA) varetages af et enzym, som kaldes revers transkriptase. Efter syntesen indbygges det virale DNA efterfølgende i cellens kromosomale DNA og replikeres (kopieres) sammen med dette under cellens fremtidige delinger. Efter et stykke tid kan det integrerede virale DNA give sig til at producere viralt RNA og virale proteiner, f.eks. revers transkriptase, som kan samles til nye viruspartikler. Disse nye viruspartikler spredte sig, medmindre man får behandling, til resten af kroppen via blodet og resulterer til sidst i, at den smittede dør af infektionen.

AZT (se figur 9) var oprindeligt tiltænkt som et anti-cancer lægemiddel. Det blev første gang syntetiseret i 1964, men det var som anti-hiv-medikament, at det i 1985 viste sig lovende. Allerede i 1987 blev det, som det første lægemiddel i verden, godkendt til behandling af hiv. I modsætning til de fleste andre lægemidler blev AZT godkendt efter kun ca. 1½ år (mod normalt 10-13 år), hvilket bl.a. skyldes, at man sidst i 1980'erne blev opmærksom på, hvor stort et problem hiv var og stadigvæk er for menneskeheden. Vigtigheden understreges

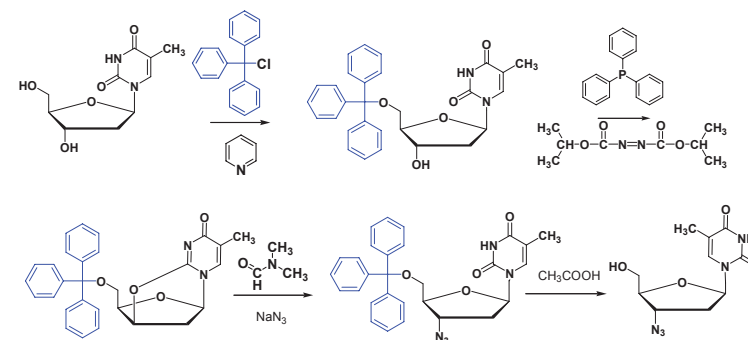
Flow af genetisk information i mennesker



Ovenstående kaldes det molekylære biologiske centrale dogme, og illustrerer hvordan DNA laves om til først Præ mRNA og senere mRNA (messenger-RNA), der så translateres (oversættes) til den/de proteiner, som den stump mRNA koder for. Under transkriptionen benytter enzymet RNA-polymerase DNA, som en skabelon til fremstilling af præ mRNA. Splejsning involverer enzymer, der skærer ikke-kodende sekvenser ud af præ mRNA'et. Translation er den proces, som celler bruger til at fremstille proteiner med. Under translationen afkodes mRNA af såkaldte ribosomer, hvorved et protein dannes. Det er sekvensen af mRNA'et, der bestemmer, hvilke aminosyrer proteinet kommer til at bestå af.

Figur 8.

Fremstilling af AZT



Fremstillingen (syntesen) af lægemidlet AZT. Thymidin, der er kommercielt tilgængeligt, benyttes som udgangsstof. AZT, der faktisk blev udviklet imod cancer, var det første lægemiddel, der blev godkendt til behandling af hiv. AZT helbreder dog ikke aids, men når det bruges præventivt, har det vist sig særdeles effektivt til at forlænge aids-patienters levetid. Ud fra det første syntesetrin kan det ses, at der indsættes en triphenylmethylgruppe (markeret blå) på den ene af de to alkoholgrupper. Denne gruppe bliver først fjernet igen til sidst i syntesen og kaldes populært sagt for en beskyttelsesgruppe. Dette skyldes, at den beskytter alkoholen mod at reagere med de reagenser, som benyttes i de næste trin mod det endelige molekyle. Beskyttelsesgrupper anvendes tit i syntese kemi for at beskytte bl.a. alkoholgrupper, som skal bevares hele vejen til det endelige molekyle mod at reagere med andre stoffer. I dette tilfælde fjernes triphenylmethylgruppen i det sidste syntesetrin ved hjælp af eddikesyre. De to midterste syntesetrin udføres for at indsætte N₃-gruppen i molekylet.

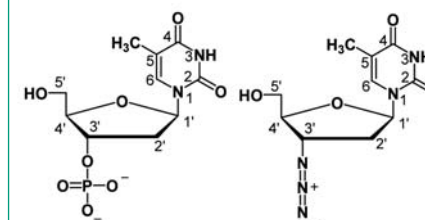
Figur 9.

af, at forskerne, der udviklede AZT, fik nobelprisen i medicin i 1988. AZT virker overfor hiv ved at hæmme enzymet hiv-revers-transkriptase eller sagt på en anden måde: Hæmmer virusens opkoncentrering i den menneskelige organisme. AZT efterligner strukturen af 2'-deoxythymidin 3'-phosphat (se figur 10), der er en bestanddel af DNA. AZT fungerer ved at sætte sig fast i (hæmme) enzymet revers transkriptase, hvilket forhindrer det virale RNA i at blive oversat til viralt DNA og hermed virusens reproduktion.

AZT helbreder dog ikke aids, men når det bruges præventivt, har det vist sig særdeles effektivt til at forlænge aids-patienters levetid. Hvis lægen begynder behandlingen, når den totale viruskoncentration er lav, kan man fuldstændig forhindre, at aids udvikles. Dette er af afgørende betydning for praktiserende læger og medicinsk personale, der ved et uheld stikker sig på en hiv-inficeret kanylen. Desværre er der en række bivirkninger ved at tage AZT, blandt andet svimmelhed, blodmangel, opkast-

ninger, hovedpine og ved brug over længere tid tab af muskelmasse. På grund af mutationer er hiv begyndt at udvikle resistens overfor AZT. Derfor er det i dag nødvendigt at benytte AZT i kombination med to-tre andre lægemidler. Kombinationsbehandlingen angriber hiv på flere forskellige stadier i dens livscyklus.

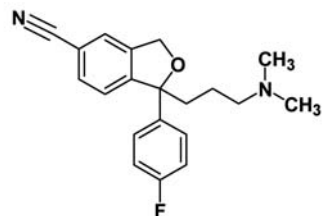
Nummerering af nukleotider



Til venstre ses 2'-Deoxythymidin 3'-phosphat og til højre ses 3'-Azido-2'-deoxythymidin (AZT). Numrene på ovenstående tegning henviser til de numre, der benyttes i navngivningen. Nukleotidet 2'-Deoxythymidin 3' phosphat er en af byggestenene i DNA, som er det stof, der bl.a. bærer vores genetiske information. Det er opbygget af 2'-deoxyribofuranose (5-ringen med oxygen) samt en nukleobase thymine (6-ringen med de to nitrogen atomer).

Figur 10.

Citalopram



Her ses strukturen af citalopram, som er den aktive komponent i det antidepressive medikament Cipramil.

Figur 11.

Cipramil®

Cipramil® benyttes som et middel mod depression. Det er udviklet af den danske medicinalvirksomhed H. Lundbeck A/S og har været benyttet på det europæiske marked siden 1989. Cipramil er et af de mest benyttede antidepressive midler, der er udviklet til dato, og som følge heraf føres lægemidlet også under flere forskellige navne. Eksempler på andre navne, som Cipramil føres under, er Seropram®, Cipram® og Celexa™. Populært omtales disse antidepressive piller oftest som ”lykkepiller”, en noget misvisende betegnelse, da patienterne

ikke bliver lykkelige i traditionel forstand ved at tage midlerne. Det aktive stof i Cipramil går under navnet citalopram. Den kemiske struktur af citalopram er vist i figur 11.

Citalopram virker på følgende måde: En deprimeret person har underskud af signalstoffet serotonin. Serotonin produceres inde i nervebanerne, og herefter udskilles serotonin fra nervebanen. Derpå binder serotonin til en receptor på en ny nervebane, som derefter udskiller stoffet til binding til en receptor på endnu en nervebane osv. På den måde sikres en strøm gennem nervebanerne, som bevirker, at vores sindsstemning stimuleres. En del af den serotonin, som udskilles fra nervebanerne, pumpes imidlertid tilbage til den nervebane den kom fra via nogle særlige sluser, hvorved strømmen gennem nervebanerne nedsættes. Hos personer, der lider af en depression, har denne tilbagepumpning imidlertid store konsekvenser, idet depressive personer i forvejen har en nedsat mængde serotonin. Strømmen til andre nervebaner nedsættes således, og sindsstemningen stimuleres der-

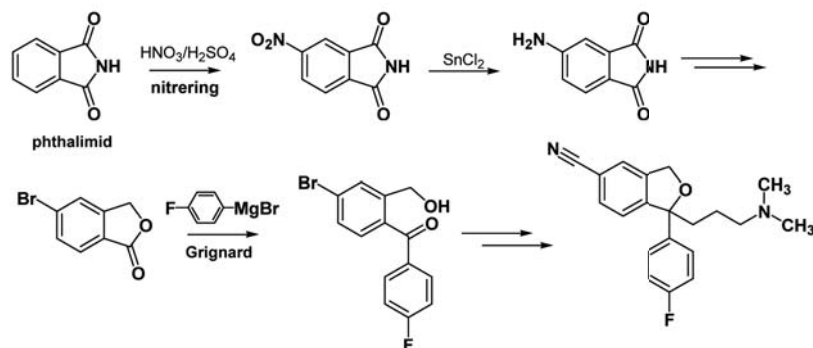
ved ikke i samme grad som hos personer, der ikke lider af en depression. Citalopram har en enestående effekt på nervebanerne ved at blokere for denne tilbagepumpning. Derved opretholdes strømmen gennem nervebanerne, og sindsstemningen stimuleres. Samtidig har citalopram en meget lille affinitet overfor andre strukturer i kroppen, hvilket markant mindsker bivirkningerne ved brugen af stoffet.

Den første syntese af Citalopram var på ni syntesetrin og ikke særligt teknisk egnet. De første trin i syntesen er vist i figur 12. Phthalimid blev nitreret med en blanding af salpetersyre og svovlsyre, hvorved produktet fik indført en nitrogruppe, som senere i syntesen blev omdannet til en cyanogruppe for at danne det endelige mål-molekyle, citalopram. Sammenligner

man citalopram med det dannede produkt, kan man da også allerede i første syntesetrin skimte strukturen af citalopram.

I 1978 løb en nitrering af 20 kg phthalimid dog løbsk, fordi der under tilsætningen af phthalimid til syren var kølet for meget på blandingen. Dette bevirkede, at reaktionshastigheden var sænket så meget, at der befandt sig for meget ureageret stof i reaktionsblandingen. De tre tilstedeværende personer i lokalet nåede lige at bringe sig i sikkerhed, før halvdel af beholderens indhold blev slynget ud i lokalet. Der skete derfor ingen personskade, men det er klart, at det kunne være blevet alvorligt. For at undgå sådanne tilfælde er det da også normal praksis, at kemikere tester deres reaktioner grundigt i lille skala, dvs. fra nog-

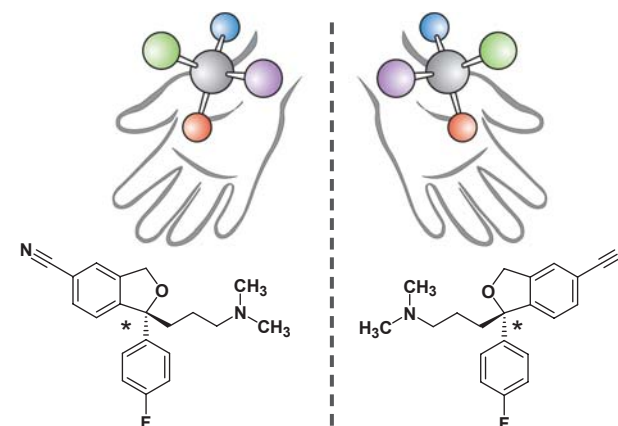
Den første fremstilling af Citalopram



Her vises den første syntese af citalopram. ”Dobbelpilene” angiver, at der udføres mere end én reaktion, før det angivne produkt er dannet. Den første reaktion er nitreringen af phthalimid. Herefter kan man nogenlunde følge opbygningen af citalopram trin for trin. Medicinalvirksomheden H. Lundbeck A/S er specialister i at udføre de teknisk krævende Grignard-reaktioner i produktionsskala. Dette er særligt besværligt, da reaktionerne typisk ikke fungerer, hvis der bare er den mindste smule vand til stede. Derfor vil man som regel lave sådanne reaktioner i inert atmosfære (f.eks. nitrogen eller argon) for at undgå vandindholdet i luften. I dette tilfælde kan man se, at Grignard-reaktionen er yderst vigtig i syntesen, da den indsætter den aromatiske ring i molekylet. Derefter er molekylet klar til de sidste trin, hvor bl.a. den femleddede ring indeholdende oxygen dannes.

Figur 12.

Spejlbilleder i citalopram



Citalopram indeholder en vigtig egenskab, som faktisk gør, at stoffet findes som to næsten identiske molekyler. Holder man sin højre og sin venstre hånd ud ved siden af hinanden, finder man ganske hurtigt ud af, at de ikke er identiske, men derimod er spejlbilleder af hinanden. I kemisk sammenhæng er hænderne derfor kirale. Ordet kiralitet kommer da også fra det græske ord ”cheiros”, der betyder hånd og refererer til hændernes spejlbilledopbygning. I naturen spiller kiralitet en vigtig rolle, fordi stoffers rumlige opbygning kan have afgørende betydning for stoffernes funktion. To stoffer, som er sammensat af de samme kemiske grupper, kan derfor godt have meget forskellige egenskaber. Dette skyldes, at sådanne stoffer godt kan have en forskellig rumlig opbygning. Kiralitet opstår typisk, når et kulstofatom i et molekyle er bundet til fire forskellige kemiske grupper. Bytter to af de fire grupper plads, opstår et nyt stof, som ikke er fuldstændig identisk med, men faktisk er et spejlbillede af det oprindelige stof. Betragtes citalopram kan man i figuren se, at citalopram faktisk har et kulstofatom med fire forskellige grupper bundet til atomet. Det betyder, at citalopram er kiralt og derfor består af to forskellige stoffer, som er spejlbilleder af hinanden. Man fandt senere ud af, at den ene form faktisk virkede bedre mod depression end den anden form, og man begyndte derfor at markedsføre et nyt medikament kun med den mest virksomme spejlbilledform.

Stjerne markerer det kulstofatom i citalopram, som bevirker at stoffet er kiralt. Sådanne kulstofatomer kaldes for stereocentre, da molekylet som en følge af disse atomer ikke er symmetrisk.

Figur 13.

le få hundrede milligram til nogle gram, før reaktionerne føres videre til større skala. Det gjorde man også i 1978, men der kan altid ske uforudsete ting, og derfor er kemikere altid på vagt, hvis reaktionerne begynder at opføre sig anderledes end tilsigtet.

Det oprindelige lægemiddel, som blev fremstillet til brug mod depression, bestod af en racemisk blanding – dvs. en 1:1 blanding af to stoffer, som er spejlbilleder af hinanden (se figur 13). Lægemidlet fungerede fint til behandling mod depression, men da man har set talrige eksempler på, at to kirale stoffer ofte har forskellig virkning, besluttede man at prøve at adskille de to spejlbilledformer af stofferne for at se, om den ene spejlbilledform ville have en bedre virkning end den anden som antidepressivt stof. Det viste sig dog at være en meget vanskelig proces at adskille de to spejlbilledformer, og det lykkedes først efter 15 års arbejde.

Den langsommelige proces betalte sig imidlertid, da det viste sig, at den ene spejlbilledform var noget mere virksom end den anden, og man besluttede derfor at markedsføre en ny og forbedret udgave af det antidepressive lægemiddel, som kun skulle indeholde den ene spejlbilledform af citalopram. Da det viste sig at være for langsommeligt og for besværligt at fremstille lægemidlet med kun én spejlbilledform syntetisk, har man nu udviklet en metode til fysisk adskillelse af de to spejlbilledformer. Denne adskillelse foregår ved en teknik kaldet væskechromatografi. I denne teknik sættes den racemiske blanding af stoffet øverst i enden på en søjle, og herefter pumpes blandingen ned igennem søjlen ved hjælp af et opløsningsmiddel. Da en af spejlbilledformerne hænger mere fast i søjlen end den anden spejlbilledform, kommer de to stoffer ud af søjlen på forskellige tidspunkter, og derved får man adskilt de to stoffer. Det skal tilføjes, at denne teknik kun

kan lade sig gøre, hvis man bruger et meget specielt søjlemateriale til søjlen, som er designet til netop at kunne hjælpe med adskillelsen af en blanding af spejlbilledformer. Derfor er processen heller ikke helt billig, men den er stadig mere anvendelig end den meget besværlige syntese af kun én spejlbilledform. Det store arbejde bag tilblivelsen af det nye lægemiddel har dog været det hele værd. Det nye lægemiddel er blevet en enorm succes, og på verdensplan omsættes der for næsten 2 milliarder dollars af præparatet om året. Lægemidlet er et af de bedst sælgende danske lægemidler i nyere tid.

Sildenafil, nok bedre kendt som Viagra™

De fleste har utvivlsomt hørt om den lille blå pille, Viagra™, der bruges mod impotens – men hvordan gik det til, at man fandt ud af, at den havde denne effekt?



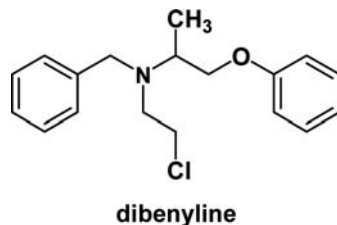
Således ser de små blå piller med navnet Viagra™ ud.

Det er for nyligt blevet påvist, at det lille molekyle nitrogenmonoxid (NO) spiller en livsvigtig rolle som signalmolekyle i mennesker, idet det starter en mængde vitale biokemiske processer, og denne opdagelse gav nobelprisen i medicin i 1998. NO hjælper eksempelvis musklerne i kranspulsårerne til at slappe af, hvorved blodtilstrømningen til hjertet forøges, hvilket er forklaringen på, at bl.a. nitroglycerin kan bruges som hjertemedicin.



Særpræget forelæsning

Der sker hyppigt uforudsete ting i forskningen mod nye molekyler til bekæmpelse af diverse sygdomme. Følgende er et eksempel på en meget utraditionel happening i kampen mod impotens. Før Viagra kom på markedet, var der naturligvis mange der havde problemer med impotens. Ikke kun rent sygdomsmæssigt, idet også "raske" mænd, der under normale omstændigheder ikke havde problemer med at få erektion, tit fik lampefeber og derfor ikke kunne præstere i rette øjeblik (skuespillere i "voksenfilm"). Dette blev der imidlertid lavet om på, da en britisk neurofysiolog Dr. Giles Brindley holdt en forelæsning om behandling af impotens til det årlige møde for den amerikanske urologiske sammenslutning i 1983 i Las Vegas. Dr. Brindley fortalte tilhørerne, hvordan stoffet dibenylne ved injektion direkte ind i penis ville give en fornem erektion. Da dibenylne normalt blev benyttet til at reducere et unormalt højt blodtryk, gjorde det ikke påstanden mere troværdig. Man kan forestille sig, at Dr. Brindley havde forudset, at en del af tilhørerne ville være meget skeptiske overfor denne påstand, så derfor havde han forberedt en lille overraskelse. Umiddelbart inden forelæsningen havde den 57-årige doktor injiceret stoffet i sin egen penis. Da stoffet helt klart virkede, gik han væk fra pulten i forelæsningslokalet, trak sine bukser ned og viste publikum stoffets vidunderlige effekt.

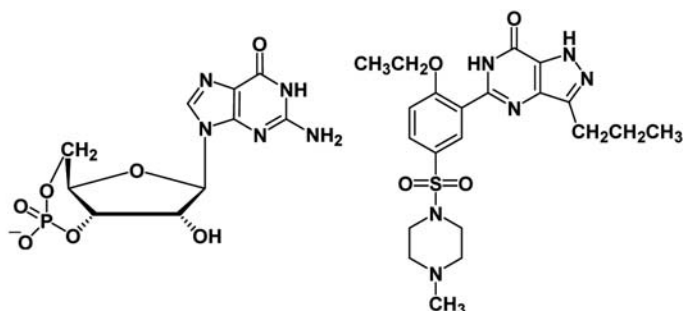


Figur 14.

Sidst i 1980'erne ledte medicinalfirmaet Pfizer efter et lægemiddel mod hjertekramper og fandt frem til stoffet Sildenafil. Under de kliniske forsøg viste det sig, at stoffet havde en del bivirkninger, bl.a. at det ikke kun var blodtilstrømningen til hjertet der blev forøget! Af samme grund opgav man at bruge stoffet

som hjertemedicin. Nu bruges stoffet til behandling af erektil dysfunktion (impotens) hos mænd, men har bl.a. den bivirkning, at det får to-tre procent af patienterne til at se blått eller grønt. Men dette mener patienterne dog ikke betyder noget særligt i forhold til de fordele, der er forbundet med medicinen.

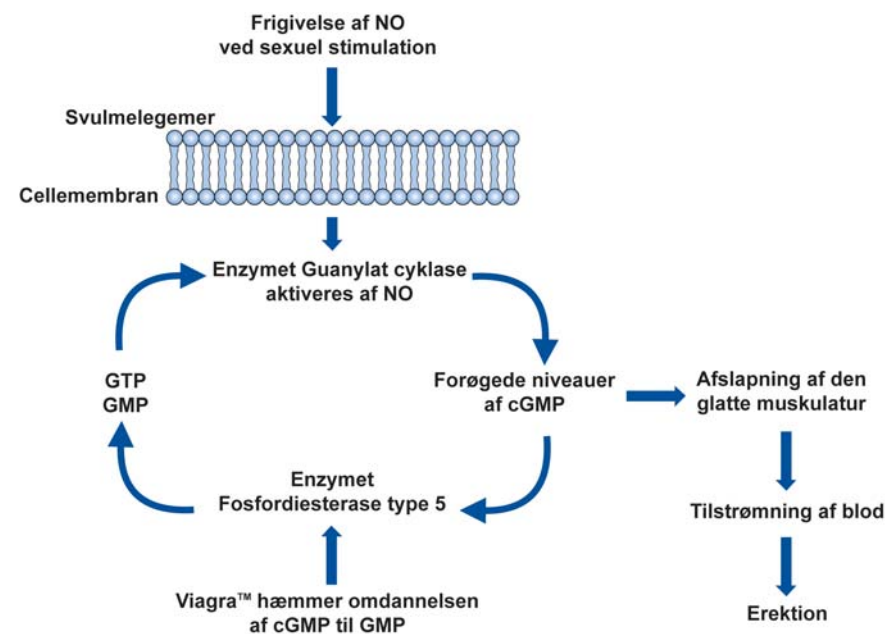
Struktur af Viagra og cGMP



Til venstre ses Cyklisk Guanosin Monofosfat (cGMP) og til højre ses Sildenafil (Viagra™). Sildenafil er designet til at efterligne cGMP, og hvis man kigger godt efter, kan man se, at der er en vis lighed (to ringstrukturer for oven samt en større sidekæde nede i venstre hjørne). cGMP forekommer naturligt i kroppen, og et højt niveau forårsager bl.a., at den glatte muskulatur afslappes. Se figur 16 for mere information om præcis hvordan Viagra virker.

Figur 15.

Skematisk oversigt over virkningsmekanismen for Viagra™



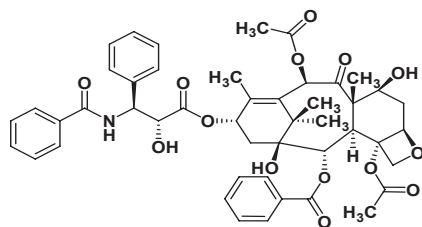
NO frigives fra nerveenderne i svulmelegemerne af penis (corpus cavernosum) ved seksuel stimulering. Enzymet guanylat cyklase omdanner derefter guanosin trifosfat (GTP) til cyklisk guanosin monofosfat (cGMP). cGMP forårsager afslapning af den glatte muskulatur, således at blodet strømmer til penis, og en erektion opnås. cGMP hydrolyseres derefter tilbage til det inaktive GMP vha. enzymet fosfordiesterase type 5. Mænd med potensproblemer producerer ikke særlig meget NO, hvilket betyder, at den smule cGMP de producerer nedbrydes med samme hastighed, som det dannes. Viagra™ virker netop ved selektivt at hæmme enzymet fosfordiesterase type 5, således at niveauet af cGMP holdes "kunstigt" oppe, hvilket får den glatte muskulatur til at afslappes, hvorved en erektion kan opnås.

Figur 16.

I mennesker findes der syv isoformer af enzymet phosphodiesterase, kaldet phosphodiesterase type 1 til 7. Sildenafil er en selektiv hæmmer af phosphodiesterase af typen 5. Det er 80 gange mere aktivt over for type 5 end over for type 1 og over 1.000 gange mere aktivt over for type 5 end over for type 2, type 3 og type 4. Desværre er selektiviteten over for type 5 i forhold til type 6 (der findes i netinden i øjet) kun en faktor 10, hvilket kan forklare, hvorfor nogle patienter ser blått eller grønt. Phosphodiesterase af typen 7 er ikke særlig relevant i denne sammenhæng, idet den ikke har cGMP som substrat.

Syntesen af Sildenafil er en af de mest optimerede mht. den mængde affald, der produceres i forbindelse med produktionen. Syntesen består af 7 reaktionstrin og er blevet designet således, at der ikke er brug for nogen ekstraktion mellem hvert trin, samt at en stor del af de solventer (opløsningsmidler), der benyttes, bliver genbrugt. Dette betyder, at der under produktionen dannes så lidt som seks kg affald pr. kg produkt. Sammenlignes det med den gennemsnitlige affaldsgenerering i medicinalindustrien på 25-100 kg affald pr. kg produkt, må man sige, at det er noget af en bedrift (læs kapitlet "Bæredygtig kemi i fremtiden" for mere information om affaldsgenerering i den kemiske industri).

Taxol



Dette er strukturen af taxol, der er et anticancer lægemiddel. Taxol kan isoleres fra barken af takstræet *Taxus brevifolia*, problemet består blot i, at et 100 år gammelt træ indeholder ca. 300 milligram taxol, lige netop nok til behandling af en cancer patient. Heldigvis fandt man ud af, at man kunne finde et stof, der mindede meget om taxol i nålene (der er en fornyelig ressource) på det europæiske takstræ *Taxus baccata* og udfra dette stof syntetisere taxol i relativt store mængder.

Figur 17.

Ovenstående eksempler på lægemidler illustrerer, hvordan kompleksiteten af lægemidlers strukturer er øget gennem tiden. Den generelle udvikling fortsætter formentlig, og stigningen i kompleksitet skyldes ikke mindst, at vi i dag er blevet bedre i stand til at forstå en sygdom i detaljer, dvs. hvilke molekulære mekanismer der er involveret i et givet sygdomsforløb. Derved bliver kemikere i større grad i stand til at designe lægemidler, der, fordi de er specifikt rettede mod netop én sygdom, skal have en relativ kompleks struktur. Det reducerer ligeledes utilsigtede bivirkninger. I figur 17 ses et eksempel på, hvor komplekst et lægemiddel kan være.

På trods af at vi er blevet bedre til at designe lægemidler, opdages de fleste virkeligt gode lægemidler stadigvæk oftest ved et tilfælde – eller også designes de, som det var tilfældet med Viagra™, imod helt andre sygdomme, end den de efterfølgende anvendes til at behandle. Medicinalindustrien står overfor stigende udfordringer med at finde nye lægemidler. Så længe der er sygdomme i verden, er der brug for effektive lægemidler. Derfor er der nu, men i særdeleshed også i fremtiden, brug for kemikere, der kan forske i medicinalkemi.

Forfattere



Ph.d. studerende
Lars Linderøth



Ph.d. studerende
Flemming Gundorph
Hansen



Professor
Robert Madsen

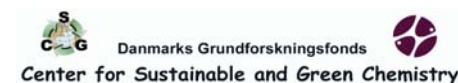


Nanoteknologi

*- på vej mod en ny
industriel revolution*

*Nanoteknologi vil i fremtiden
blive anvendt til at udvikle nye
materialer, der både er stærke
og modstandsdygtige mod påvirk-
ninger som snø og ridser.
Biler vil kunne kolliderer som
radiobiler, og bygninger vil blot
vibrere under et jordskælv.*

*Af ph.d. studerende
Kresten Egeblad og
professor Claus Hviid Christensen*



Nanoteknologi og nanoscience er helt store trends inden for naturvidenskabelig og teknisk-videnskabelig forskning. Det skyldes først og fremmest to ting: De mange potentielle anvendelsesmuligheder for nanoteknologi samt det faktum, at naturvidenskab i nanoskala har vist sig at give anledning til en række nye og spændende fænomener. Det mest fantastiske er dog, at den naturlige størrelsesorden for væsentlige dele af de traditionelle naturvidenskaber netop er nanometerskala, dvs. fra ca. 0,1 til 100 nm. Dette gælder selvfølgelig i udpræget grad for kemi, men også for flere underområder af fysik og biologi.

Det er netop den fælles base mellem kemi, fysik og biologi der gør, at man forventer innovation og en række revolutionerende opfindelser i samspillet mellem de traditionelle fag. Forventningerne kunne næppe blive større: I USA søsatte daværende præsident Bill Clinton i 1998 det amerikanske National Nanotechnology Initiative med ordene "Nanotechnology will form basis for the next industrial revolution".

Perspektiverne for nanoteknologi er vidtrækkende: I de næste par år forventer man at se

næste generation af solceller, nye materialer til køling og helt nye muligheder for avanceret medicinering, f.eks. ved at et implantat, som er opereret ind i et menneske, selv sørger for at administrere et eller flere medikamenter til patienten. Men hvorfor er nanoteknologi blevet så interessant?

Faktisk har nanoteknologien allerede fundet vej til en række industrier. Specielt i elektronikindustrien, hvor de nyeste displayapplikationer er baseret på OLEDs (Organic Light Emitting Diodes) og anvendes i bl.a. mobiltelefoner, digitalkameraer og bærbare computere. I den traditionelle kemiske industri har heterogene katalysatorer i nanostørrelse gennem en årrække indtaget en central rolle. Men også mindre oplagte brancher, f.eks. tekstilindustrien, har taget nanoteknologien til sig, og det er nu muligt at fremstille tøj, der er fuldstændigt vandafvisende eller meget lidt brændbart.

Det er ikke kun i videnskabelig sammenhæng, at "nano" er blevet det helt store buzz-word. Hollywood har i film som Terminator 3, Minority Report og Spiderman I og II behandlet emnet, og for nylig er også computer-spilbranchen kommet med på nanobølgen,

eksempelvis med spillet Nanobreaker, hvor nanorobotter har forvandlet mennesker til monstre.

Men hvad er nanoteknologi egentlig? Hvad er det nye, hvorfor er det så interessant, og hvilke muligheder har kemien i den nye nanoverden? I det følgende forsøges disse spørgsmål besvaret ved at vi beskriver nogle af de mange gennembrud, der har bragt nanoteknologien fra science fiction til en stadig større del af vores hverdag.

Indblik i nanoverdenen: Scanning probe mikroskopi

I starten af 1980'erne udviklede fysikerne Gerd Binnig og Heinrich Rohrer fra IBM's forskningslaboratorier i Zürich en helt ny mikroskopiteknik kaldet scanning tunnel mikroskopi (STM). Denne revolutionerende opfindelse gjorde det muligt at studere overflader af ledende materialer, som f.eks. metaller, med en hidtil uset detaljeringsgrad. For dette modtog de i 1986 Nobelprisen i fysik sammen med Ernst Ruska, der fik prisen for sit arbejde med elektronoptik og udviklingen af det første elektronmikroskop i 1930'erne. Siden er en række

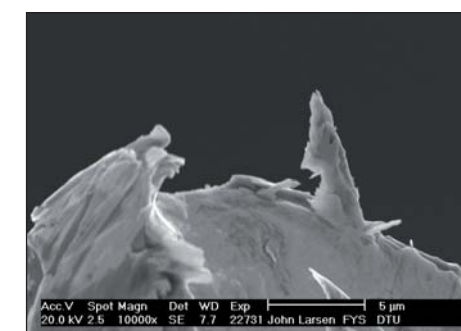
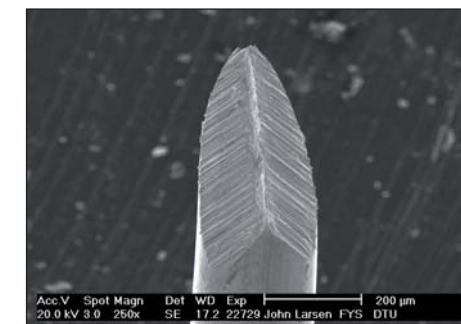
beslægtede former for mikroskopi udviklet, f.eks. atomic force mikroskopi (AFM) og scanning elektronmikroskopi (SEM). Denne familie af mikroskoper går samlet under betegnelsen scanning probe mikroskoper (SPM).

I SPM bevæges en probe henover en prøves overflade. Undervejs foretager proben et antal målinger. De enkelte målinger konverteres derpå til billedpunkter, således at det endelige mikroskopi-billede er opbygget af billedpunkter. Hermed adskiller SPM sig fra optiske mikroskoper, hvor hele billedet dannes på en gang ved forstørrelse gennem en eller flere linser. I de følgende bokse nedenfor er der yderligere information om de forskellige metoder under fællesbetegnelsen SPM.

Scanning tunnel mikroskopet

Scanning tunnel mikroskopet (STM) virker ved at udnytte *tunneleffekten*, som er et kvantemekanisk fænomen uden sidestykke i den klassiske fysik. Tunneleffekten tillader, at en meget svag strøm kan løbe mellem to elektroder, der er adskilt af et isolerende medium. Man siger, at elektronerne *tunnelere* fra den ene elektrode til den anden. Denne meget svage strøm, kaldet tunnelstrømmen, kan løbe mellem elektroderne, fordi elektroner ifølge kvantemekanikken har en vis sandsynlighed for at befinde sig uden for selve elektroden. Er elektroderne direkte forbundet eller i kontakt med hinanden gennem et elektrisk ledende medium, f.eks. en vandig opløsning, vil der naturligvis kunne løbe en strøm mellem dem. Denne strøm vil dog være af en væsentlig højere størrelsesorden og vil i øvrigt være mulig at beskrive med klassisk fysik (læs mere om STM i kapitlet: "Kemi og bioteknologi på nanoskala – og enkeltmolekylniveau").

I et STM er de to elektroder (se boks) henholdsvis proben og prøven, mens det isolerende medium normalt er vakuum eller luft. Da prøven skal fungere som den ene elektrode, er det med mikroskopet derfor en forudsætning, at prøven er et elektrisk ledende materiale. Som probe i et STM anvender man en meget spids metalnål, der er så spids, at kun ganske få atomer rager længere ud end resten. Dette er uhyre vigtigt, fordi tunnelstrømstyrken afhænger eksponentielt af den afstand, en elektron skal tunnelere. Ændres afstanden bare 0,1 nm vil tunnelstrømmen ændres med en faktor 10. Således vil *et* enkelt atom, der rager 0,1 nm længere ud end de andre, komme til at bære 90 % af tunnelstrømmen. Et billede af en STM-probe, som dem vi bruger på DTU, ses i nedenstående figur.

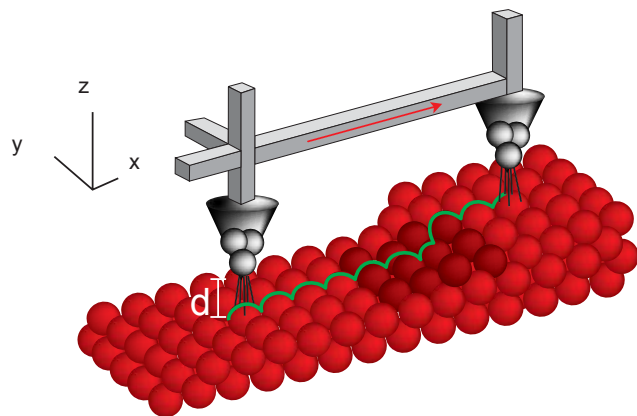


Scanning elektronmikroskopibilleder af en Pt/Ir probespids som dem vi bruger i vores scanning tunnel mikroskop. Nederst ses spidsen af proben med meget høj forstørrelse, bemærk hvor uregelmæssig probespidsen er.



Artiklens forfattere ph.d. studerende Kresten Egeblad (tv) og professor Claus Hviid Christensen.

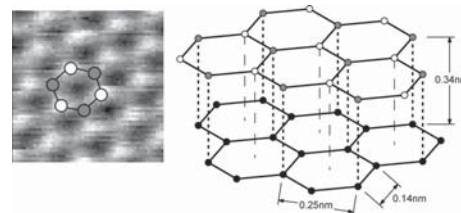
Da tunnelstrømstyrken afhænger eksponentielt af afstanden mellem elektroderne, skal afstanden mellem disse være ganske kort. Normalt holdes afstanden under ca. 1 nm og tunnelstrømmen i størrelsesordenen 1 nA. Spændingsforskellen mellem probe og prøve holdes på ca. 0,1 V. Da der skal opretholdes en spændingsforskel mellem probe og prøve, er det kun muligt at måle på prøver, der er elektrisk ledende. Når proben scannes (x- og y-retninger) henover overfladen ved at fastholde tunnelstrømstyrken, vil proben bevæge sig i forhold til overfladen i z-retningen. Det er denne bevægelse, der registreres af instrumentet. Nedenstående figur viser en probe, der bevæges over et trin på en overflade.



Skematisk illustration af en probe der scannes henover et atomart trin på en overflade.

Det er vigtigt at huske, at der ikke er fysisk kontakt mellem proben og prøven. Det betyder nemlig, at det ikke er prøvens topologi, dvs. fysiske overfladestruktur, der afbildes, men derimod elektrontætheder i prøvens overflade. Derfor er det f.eks. muligt at skelne mellem to eller flere forskellige metalatomer på en overflade, selvom de ligger plant i forhold til hinanden. Forklaringen er helt ligetil: Tunnelstrømstyrken er ikke kun afhængig af afstanden mellem elektroderne, men også af hvor mange

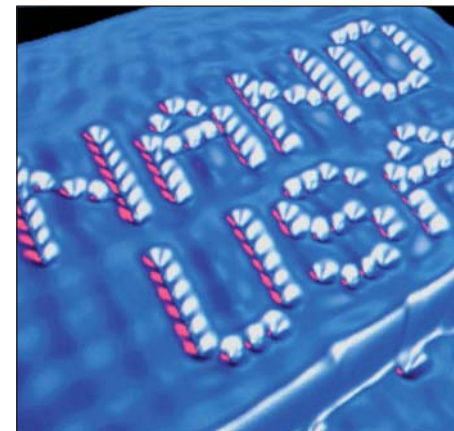
elektroner der kan tunnelere. For grafits vedkommende betyder det, at man netop ser to forskellige grupper af signaler, der tilsammen udgør det velkendte hexagonale mønster fra grafitstrukturen: En type fra de kulstofatomer der danner π -bindinger med kulstofatomer fra det underliggende lag, og en type fra dem der ikke deltager i π -binding. I figuren nedenfor vises et STM-billede af en grafitoverflade og en skematisk tegning af grafitstrukturens to øverste lag.



Ovenfor ses et scanning tunnel mikroskopibillede af grafit (til venstre) samt en model af de to øverste lag i grafits krystalstruktur (til højre).

Den enorme interesse for STM skyldes fortrinsvis, at det med denne teknik er muligt at opnå atomar opløsning af en prøves overflade. Det er muligt at opnå atomar opløsning, fordi proben kan bevæges i ganske små trin i alle retninger. Probens bevægelser styres ved hjælp af piezoelektriske krystaller, dvs. krystaller, der kan ændre dimensioner ved elektrisk påvirkning. Med ganske lave spændinger kan man få en piezoelektrisk krystal til at trække sig sammen eller udvide sig efter behov.

Selvom det normalt undgås, at proben og prøven rører hinanden, er det selvfølgelig muligt at tvinge dem til at få kontakt. Man kan med andre ord manipulere med en prøves overflade, eller med molekyler adsorberet på prøvens overflade, med spidsen af proben. Et af de mest berømte eksempler på dette ses i figuren på næste side. Billedet viser et arrangement af 112 CO-molekyler på en plan kobberoverflade foretaget med en STM-probespids.



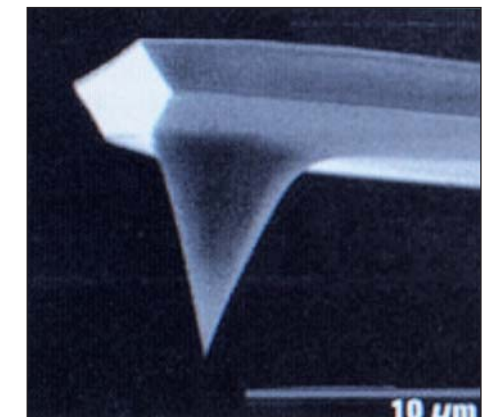
Scanning tunnel mikroskopibillede af en kobberoverflade hvortil 112 CO-molekyler er bundet. Kobberatomerne er farvet blå, og CO-molekylerne er farvet hvide.

Atomic force mikroskopet

Den største fordel ved atomic force mikroskopet (AFM) i sammenligning med scanning tunnel mikroskopet er, at måleteknikken er uafhængig af prøvens elektriske egenskaber, dvs. at man med et AFM ikke er begrænset til at måle på ledende materialer. Desuden kan væsentligt større områder skannes med et AFM end med et STM. Et AFM minder lidt om nanoteknologiens bud på en gammeldags pladespiller, hvor pick-up'en er erstattet af en AFM-probe. Når en overflade skannes, x- og y-retninger, vil proben bevæge sig op og ned, z-retning, for at følge prøvens kontur.

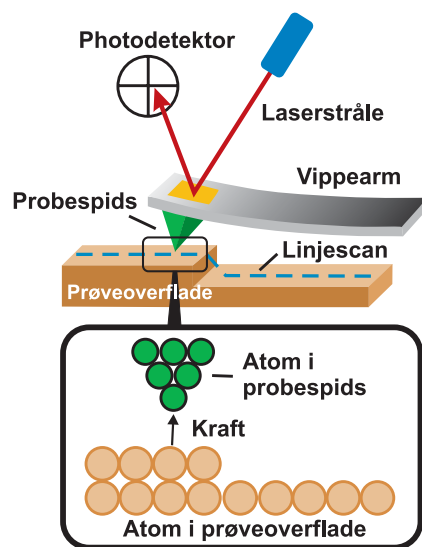
I AFM er afstanden mellem proben og prøven så lille, at det er den svageste form for intermolekulære vekselvirkninger, kaldet van der Waals kræfter, der måles og derved danner basis for mikroskopi-billedet. Van der Waals kræfter er dog så svage, at proben skal være næsten frithængende for ikke bare at skrabbe

på prøvens overflade. I princippet har det ikke den store betydning, om der er fysisk kontakt mellem proben og prøven, men i praksis er proben meget skrøbelig og den vil derfor hurtigt blive ødelagt hvis den skrabes henover en prøves overflade. Nedenstående figur viser et billede af en AFM-probe, der er integreret i en meget let og smidig vippearms.



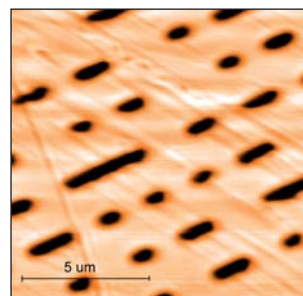
Vippearmen i et atomic force mikroskop.

Prøvens konturer får altså proben til at bevæge sig i z-retningen. Denne bevægelse registreres ved at reflektere en laserstråle rettet mod vippearmens overside over på en detektor. Ud fra, hvor på detektoren den reflekterede laserstråle rammer, kan man få information om, hvor meget vippearmen, og dermed proben, har bevæget sig. På denne måde kan en prøves topologi afbildes. En skematisk illustration af detektionssystemet i et AFM er vist i figuren på næste side.



Detektionssystemet i et atomic force mikroskop. En laserstråle reflekteres over på en detektor via oversiden af en næsten friliggende vippearm. På denne måde registreres det, hvor meget vippearmen er bøjet, og dermed fås et billede af prøvens fysiske overflade.

Som nævnt stiller AFM ikke de samme krav til en prøves elektriske egenskaber, som STM gør, da det er prøvens topologi, der studeres og afbildes. Dette gør teknikken mere generelt anvendelig, og da AFM desuden er mindre følsom og i øvrigt i stand til at studere væsentligt større områder, anvendes teknikken mere i industrien end STM, f.eks. til kvalitetssikring hos en elektronikproducent. Til højre ses et AFM-billede af en CD-ROM som ikke er blevet belagt med en beskyttende plastikoverflade.

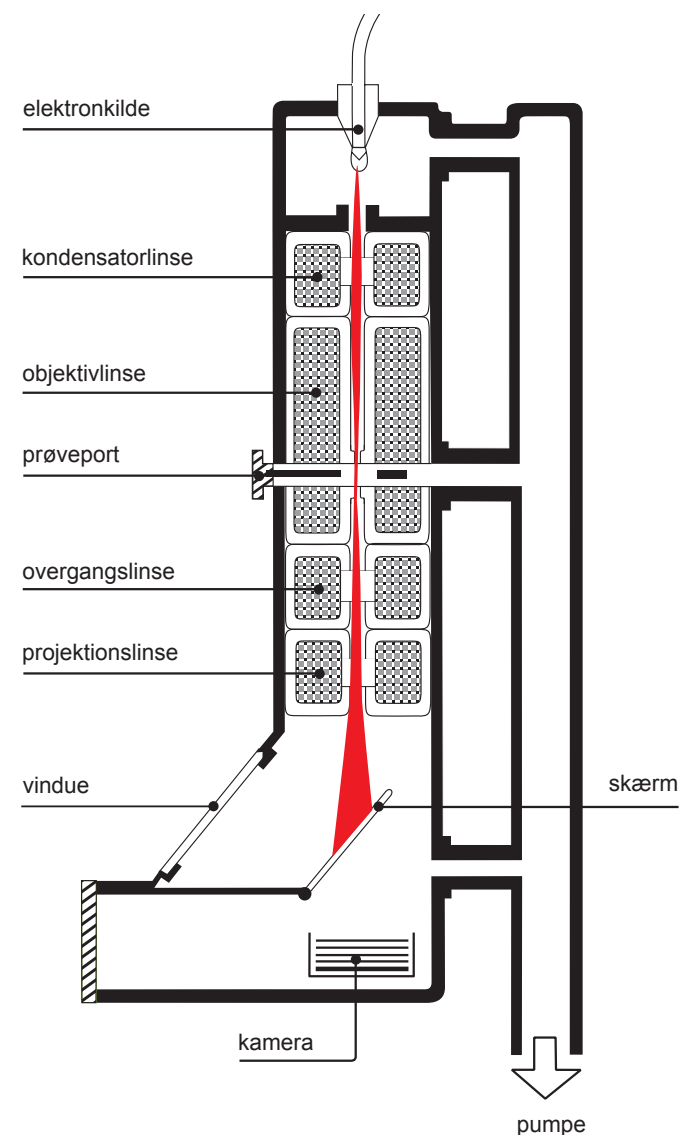


Atomic force mikroskopibillede af en CD-ROM inden denne bliver belagt med plastik. De mørke pletter er huller i overfladen som følge af brændingen.

Scanning elektronmikroskopet og transmissionselektronmikroskopet

Synligt lys har som bekendt bølgelængder i området ca. 400-800 nm, hvilket er betydeligt længere end atomers diameter, som er i størrelsesordenen 1-3 Å. Det er derfor ikke muligt at opnå atomar opløsning med lysmikroskoper. Denne erkendelse blev gjort i 1930'erne, hvor man nåede den nedre fysiske grænse for, hvor små strukturer man ville kunne studere med optiske lysmikroskoper, dvs. strukturer i omegnen af ca. 200 nm. Fysikerne Max Knoll og Ernst Ruska viste, at man ved at

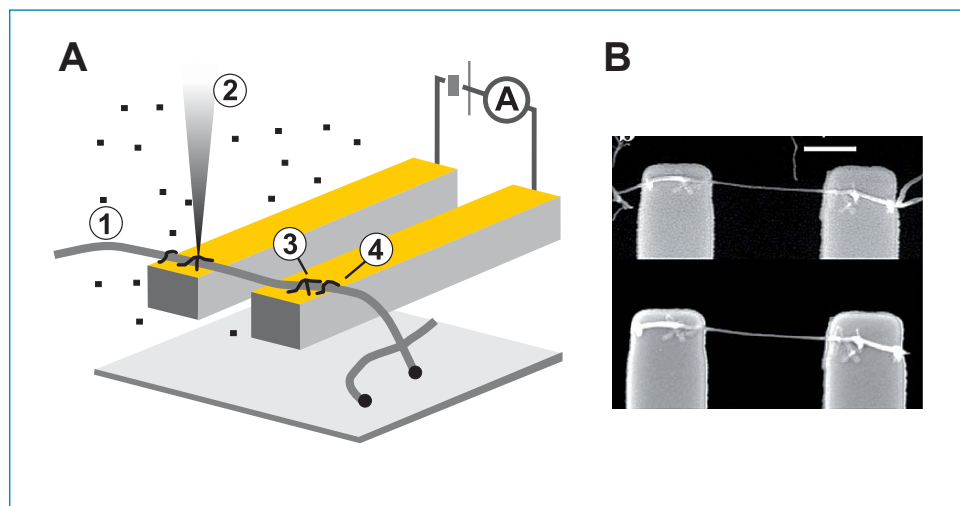
udskifte lyskilden med en fokuseret stråle af elektroner med kortere bølgelængder kunne opnå væsentligt højere opløsning, end det nogensinde ville være muligt med lysmikroskoper. Det var for denne opdagelse Ernst Ruska i 1986 modtog Nobelprisen i fysik sammen med Binnig og Rohrer. Nu om dage anvender de bedste højopløsningselektronmikroskoper elektroner med kinetisk energi på ca. 200 keV. Dette svarer til bølgelængder på ca. 0,006 nm.



Skematisk illustration af et transmissionselektronmikroskop.

Der findes i dag to typer mikroskoper, der anvender højenergieelektroner som strålingskilde: transmissionselektronmikroskopet (TEM) og scanning elektronmikroskopet. Et TEM fungerer på principielt samme måde som et optisk lysmikroskop med den forskel, at der anvendes en elektronstråle i stedet for synligt lys. Dvs. en prøve placeret mellem strålingskilden og de-

tektoren vil absorbere noget af strålingen. Den del af strålingen, der ikke absorberes, siges at blive transmitteret gennem prøven. Det er denne del af strålen, der opfanges på detektoren, og derved bliver til mikroskopibilledet. En skematisk tegning af et TEM ses i ovenstående figur.



Til venstre ses en skematisk illustration af lodningeksperimentet: I mikroskopkammeret flyttes et enkelt nanorør, så det ligger på to elektroder. En guldforbindelse sublimeres ind i kammeret og dekomponeres med elektronstrålen. Til højre ses det optagne mikroskopibillede. Bemærk, at der på den højre elektrode er loddet et kryds ved siden af nanorøret.

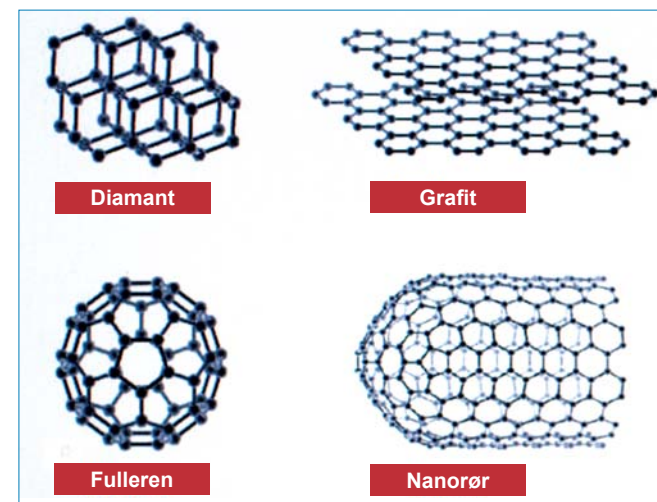
Mikroskoper af SEM-typen tilhører derimod familien af scanning probe mikroskoper, hvor elektronstrålen faktisk er selve proben. Man kan dog ikke opnå samme høje opløsnings-evne med SEM som med STM, da det teknisk set er overordentligt besværligt at fokusere en elektronstråle til en plet med en diameter, der er mindre end et par nanometer. Derimod kan et SEM give yderligere information om prøven end 'bare' mikroskopibilledet, da elektronstrålen vil vekselvirke med prøven på flere forskellige måder. F.eks. kan SEM også give oplysninger om grundstofsammensætningen i det område elektronstrålen rammer.

Elektronerne i en elektronstråle, af den type der bruges i mikroskoperne, har som sagt meget høj energi. En fokuseret elektronstråle kan derfor bruges til at brænde med, på samme måde som et forstørrelsesglas kan fokusere lys på et mindre område, der derved udsættes for høj energi. Ovenstående figur viser et enkelt kulstofnanorør, der loddes fast på to elektroder med guld Krydder.

Det ses, hvordan det er muligt at foretage en lodning på nanoskala. Det faste stof $\text{Au}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)$, acetylacetonatodimethylguld, sublimeres ind i SEM-kammeret, hvor det så findes på gasform. Når elektronstrålen fokuseres, indeholder den nok energi til at dekomponere guldforbindelsen til frit guld. Ved kontrolleret at bevæge elektronstrålen hen over prøven er det muligt at lodde et enkelt nanorør fast mellem de to elektroder.

Anvendelse af elektronmikroskopi: Opdagelse af kulstofnanorør

De nye mikroskoper har siden deres opdagelse været særdeles anvendt til at studere gammelkendte forbindelser på ny, og flere store opdagelser er gjort ved nye studier af velkendte forbindelser. Opdagelsen af f.eks. kulstofnanorør er netop et eksempel på en sådan opdagelse.



De fire allotrope former for kulstof. For 20 år siden kendtes kun de to øverste.

Opsigtsvækkende sod

I 1991 rapporterede Sumio Iijima (fra den japanske elektronikgigant NEC) opdagelsen af ultrasmå nåleformede fibre udelukkende bestående af kulstofatomer efter at have studeret sodpartikler i et moderne elektronmikroskop. Fibrene viste sig at være lange rør opbygget af cylindere af sammenrullede grafitlag og blev hurtigt kendt verden over som kulstofnanorør. Siden Iijimas opsigtsvækkende opdagelse har nanorør været studeret intenst, specielt på grund af de mange potentielle anvendelsesmuligheder som f.eks. kunne være til kemiske sensorer, solceller og ultrastærke fibre.

Kulstofnanorør var dog også interessante fra et rent videnskabeligt perspektiv, da der var tale om en ny allotrop form for kulstof (dvs. en ny rumlig opbygning af kulstof), nemlig en blanding af grafit og fulleren (opbygningen af kulstof der har form som en fodbold). I figuren ovenfor ses de fire allotrope former for kulstof.

Rørformige kulstofhønsenet

I dag skelner vi først og fremmest mellem to forskellige typer kulstofnanorør, de såkaldte

flervæggede (MWCNT Multi-Walled Carbon Nanotubes), som dem Iijima opdagede i 1991 og de enkeltvæggede (SWCNT Single-Walled Carbon Nanotubes), som opdagedes i 1993 af både Iijima og Donald Bethune fra IBM uafhængigt af hinanden. Fælles for de to typer er, at de er opbygget af et eller flere lag af kulstofatomer arrangeret i hønsenetstruktur (som grafit). Afhængigt af hvordan hønsenettet sluttet sammen til rør, vil de være enten regulære eller snoede. I den ene ende er de normalt lukkede med en halvkugleform, hvilket fås ved at nogle af de seksatomige kulstofringe erstattes af fematomige.

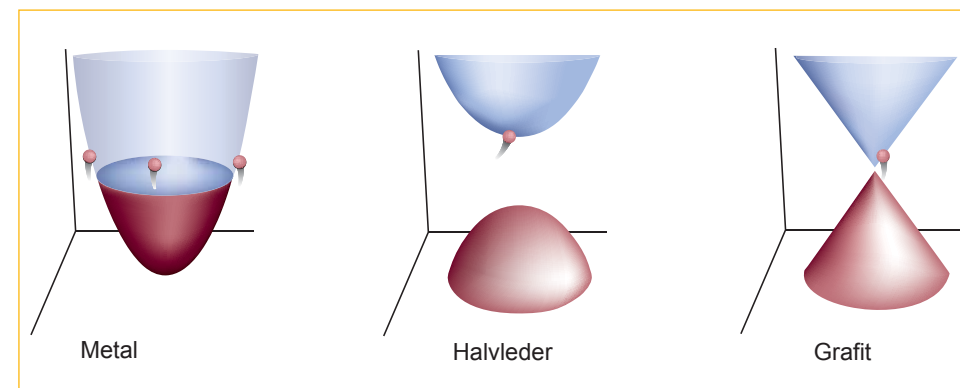
Hønsenetstrukturen gør nanorør uhyre stærke på grund af de meget stærke bindinger mellem kulstofatomerne, ligesom f.eks. diamant og grafit. De er desuden meget smidige, da spændingen som følge af en bøjning kan spredes over mange atomer i røret, og de kan derfor bøjes meget langt, før de knækker. Disse egenskaber gør, at nanorør potentielt kan anvendes til at forstærke byggematerialer, som f.eks. kunne bruges til at lave biler, der kolliderer som radiobiler, eller huse der bare vibrerer under et jordskælv.

Hårfin elektronik

Med diametre for nanorør helt ned til 1 nm, eller mere end 10.000 gange tyndere end et hår, er fremtidens elektronik flere størrelsesordener mindre, end selv det mindste nutidens teknologi nogensinde vil kunne præstere. Og mange af nanorørens egenskaber er netop en konsekvens af deres nanoskopiske størrelse og rørformige struktur. Det gælder i særdeleshed for deres elektriske egenskaber. En sammenligning af kulstofnanorørs egenskaber med eksisterende teknologiers findes i nedenstående tabel.

Generelt kan man inddele materialer efter deres ledningsevne. Dette gør man ved at se på den

energiforskel, kaldet båndgab, der er mellem valensbåndet (de elektronfyldte tilstande) og ledningsbåndet (de elektrontomme tilstande). I nogle materialer, f.eks. metaller, er der intet båndgab, og elektronerne kan derfor frit hoppe fra valensbåndet til ledningsbåndet og dermed lede strøm. Materialer af denne type siges at være metallisk ledende. Andre materialer har et båndgab, således at de normalt ikke kan lede en strøm. Er båndgabets størrelse lille nok, til at den kan overvindes ved en ydre påvirkning (f.eks. med lys), således at materialet bliver ledende, er der tale om en halvleder, hvorimod materialer med meget store båndgab ikke kan gøres ledende og derfor benævnes isolatorer.



Et materials evne til at lede strøm afhænger af energiforskellen mellem det lavtliggende elektronfyldte valensbånd (rød) og det højereliggende elektrontomme ledningsbånd (blå).

der er ca. 500 gange mindre end konventionelle siliciumbaserede transistorer.

Desuden har det vist sig, at nanorør monteret på en overflade kan gøres elektriske og udsende elektroner i den anden ende. På grund af deres størrelse kræves lavere spændinger end normale såkaldte feltemittere, hvilket kan medføre længere levetid. Feltemittere kan f.eks. anvendes som lyskilder eller i diverse displayapplikationer. De umiddelbare fordele er, at de bruger mindre strøm, har forlænget holdbarhed og er forbavsende simple at fremstille, idet man bare smører en plastik-nanorørblending på en elektrode. Produkter, der udnytter nanorørs egenskab som feltemitter, er allerede på vej til masseproduktion.

Moderne alkymi

Nanorør fremstilles primært på tre måder: I gnisten fra en kulbue mellem to grafitelektroder, ved dekomponering af kulbrinter over en metalkatalysator eller ved at bestråle grafit med en laserstråle. Metoderne har alle deres fordele og ulemper: Kulbue-metoden giver meget ensartede nanorør, som dog er relativt korte (under 50 µm) og i ringe udbytte. Dekomponeringen af kulbrinter egner sig i høj grad til masseproduktion, og de fremstillede nanorør er lange nok til at kunne bruges som fibre, til gengæld er de fyldt med defekter. Endelig er

Grafit er en meget speciel, såkaldt semimetallisk, leder. I semimetallisk ledende materialer er der som i metaller intet båndgab, men i modsætning til metalliske ledere er det kun ganske få elektroner, der kan hoppe fra valensbåndet til ledningsbåndet. Da hønsestruktureren i et mavebælte omkring nanorør ikke er uendelig som i grafit, er man nødt til at tage kvantemekanikken i betragtning for at forstå nanorørens elektriske egenskaber, dvs. at elektroner kan opfattes som enten partikler eller bølger. En elektronisk bølge omkring et nanorør vil kun have konstruktiv interferens, hvis dens bølgelængde passer til rørets diameter. Sammenholdes dette med grafits semimetalliske ledningsevne, vil kun nanorør med en passende diameter og den rette grad af snoethed være ledende, mens andre bliver halvledende med varierende båndgab. Rørene i et MWCNT vil altså kunne have forskellige båndgab og vil derfor, i princippet, kunne bruges til at sende forskellige signaler uafhængigt af hinanden. Knap så langt ude i fremtiden er anvendelsen af SWCNT som halvledere i chipindustrien. Forskere fra IBM har nemlig vist, at det er muligt at fremstille et sæt transistorer af SWCNT,

Egenskab	Single-walled kulstofnanorør	Til sammenligning
Størrelse	0,6–1,8 nm i diameter	Elektronstrålelitografi kan skabe linjer der er 50 nm brede og få nm dybe
Densitet	1,33–1,4 g/ml	Densiteten af aluminium er 2,7 g/ml
Brudstyrke	45 GPa	Højstyrkestål kan tåle op til 2 GPa før det knækker
Elasticitet	Kan bøjes meget uden at ødelægges	Metaller og kulfibre knækker i korngrænserne
Elektrisk belastningsevne	Estimeret ca. 1 GA/cm ²	Kobberledninger brænder ved 1 MA/cm ²
Feltemission	Kan aktivere phosphorer ved 1–3 V hvis elektroderne er 1 µm fra hinanden	Molybden tips kræver 50–100 V/µm og har meget lav holdbarhed
Varmeledningsevne	Estimeret ca. 6.000 W/m·K ved stuetemperatur	Næsten ren diamant leder 3.320 W/m·K
Temperaturstabilitet	Stabil op til ca. 2.800 °C i vakuum og op til ca. 750 °C i luft	Metaldele i mikrochips smelter ved 600–1000 °C
Pris	\$250 pr. gram fra Bucky USA	Guld koster ca. \$15 pr. gram

lasermetoden fantastisk til at fremstille ensartede nanorør med en veldefineret diameter, desværre er laseren forfærdelig dyr.

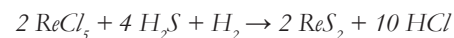
Indtil for nylig vidste man ikke, hvordan nanorør faktisk groede, men en gruppe danske forskere kunne i januar 2004 offentliggøre mikroskopibilleder af nanorør under dannelsesprocessen. I et moderne TEM kunne de følge, hvordan CH_4 -molekyler dekomponerede til nanorør over en nikkelkatalysator. Denne opdagelse er et vigtigt skridt på vejen til at forstå mekanismen for dannelse af nanorør således, at vi på sigt kan gøre os håb om bedre og ikke mindst billigere nanorør. For tænk bare: Med dagens priser er fremstilling af nanorør fra naturgas en betydelig bedre forretning end at omdanne bly til guld!

Nanoteknologi og syntesekemi: Design af nye materialer

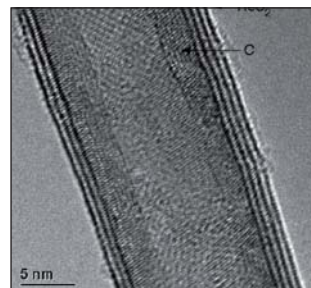
De største udfordringer for nanoteknologiens udbredelse ligger i dag i design og fremstilling af nye kemiske systemer med spændende egenskaber, som kan udnyttes i nye typer produkter. For tiden er der to tilgangsvinkler til det at fremstille nye materialer, populært kaldet top-down og bottom-up. Top-down metoden, hvor store ting nedbrydes til mindre, tilbyder i sagens natur ikke den samme kontrol over de fremstillede materials egenskaber, som er mulig med bottom-up metoden, hvor større ting opbygges af mindre enheder.

Syntesekemi er derfor et af de helt centrale værktøjer i den videre udvikling af nanovidenskab og nanoteknologi ved bottom-up metoden, for det at fremstille nye materialer ud fra mindre enheder som molekyler og ioner handler jo netop om at skabe og bryde kemiske bindinger. Det nye i denne sammenhæng er, at man er i stand til at kontrollere ikke bare om en kemisk reaktion vil foregå, men også *hvor*

den skal foregå. For eksempel er det muligt at omdanne ReCl_5 til ReS_2 efter følgende reaktionsskema:

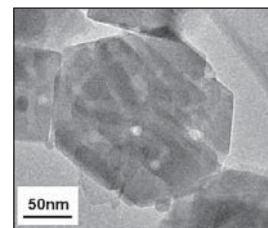


Udføres samme reaktion derimod med ReCl_5 adsorberet på den ydre overflade af kulstofnanorør, bliver kulstofnanorørene belagt med nye lag af ReS_2 nanorør. Nedenstående figur viser de fremstillede ReS_2 -nanorør med en indre kerne af kulstofnanorør.



Transmissionselektronmikroskopibillede af ReS_2 -nanorør groet omkring et multi-walled kulstofnanorør.

Et andet eksempel er zeolitter – aluminium silikater med kanaler i størrelsesordenen 3–10 Å, dvs. 0,3–1 nm, der bl.a. bruges som katalysatorer i raffinaderiindustrien og som blødgørere i vaskepulver. Fremstilles en zeolit i tilstedeværelse af kulstofnanorør vil zeolitkrystallerne gro omkring nanorørene. Kulstofnanorørene kan derefter fjernes ved forbrænding, dvs. omdannelse til CO_2 , hvorved zeolitkrystallerne udover deres naturlige kanalsystem også vil have kanaler i nanorørens størrelse. Sådanne såkaldte *mesoporøse* zeolitkrystaller tillader, at et større antal molekyler kan trænge ind til, og ikke mindst ud af, zeolittens katalytisk aktive kanalsystem, og de er dermed bedre katalysatorer end konventionelle zeolitkrystaller. I figuren på næste side ses en mesoporøs zeolitkrystal, som er lavet ved at krystallisere zeolitten i tilstedeværelse af MWCNT og efterfølgende brænde kullet af.



Scanning elektronmikroskopibillede af en mesoporøs zeolitkrystal krystalliseret i tilstedeværelse af kulstofnanorør efter afbrænding af kulstofnanorørene. Det ses at krystallen er bulet som følge af afbrændingen af kulstofnanorørene.

I praksis er det nærmest kun fantasien, der sætter grænser for, hvilke nye nanomaterialer man vil kunne fremstille, og hvilke anvendelser der kan komme på tale. Derfor er nanoteknologi et område, der vil se fortsat hastig vækst i de nærmeste år, og hvor kemiens muligheder er udtømmelige. Nanoteknologien venter bare på, at iderige unge forskere og studerende skal tage fat.

Forfattere



Ph.d. studerende
Kresten Egeblad



Professor Claus Hviid
Christensen

A close-up photograph of a zebra's coat, showing the intricate pattern of black and white stripes. The stripes are slightly wavy and vary in width, creating a dynamic visual texture. The lighting is soft, highlighting the texture of the fur.

Livets kemi under lup

Af lektor Pernille Harris

Forståelse af hvordan biologiske molekyler, som for eksempel proteiner, fungerer og spiller sammen, er en vigtig del af den biokemiske forskning. En betydelig brik i dette puslespil er kortlægning af molekylernes tre-dimensionelle atomare struktur. Kendes den, vil man ofte kunne forklare mange andre biokemiske data. Den atomare struktur kan findes ved hjælp af røntgendiffraktion, hvis man altså kan få molekylerne til at krystallisere. Krystallisering af proteiner og andre store molekyler kan lade sig gøre, og forskningsfeltet, hvor man bestemmer store biologiske molekylers struktur ved hjælp af røntgendiffraktion, er i stor fremgang, blandt andet fordi man i dag kan fremstille store mængder protein ved gensplejsning.

Mennesket har altid stræbt efter at udforske og forstå livets byggesten. Vores nysgerrighed efter at udforske de materialer, der omgiver os, samt materialernes bestanddele har ført os langt omkring. De gamle ægyptere mente, at stof kunne tilknyttes en ånd og senere arbejdede videnskaben ud fra teorien om, at alt stof kunne føres tilbage til et af de fire grundelementer: Jord, luft, ild eller vand. I årenes løb har vi naturligvis samlet mere viden, og i dag ved vi, at alt stof er opbygget af atomer.

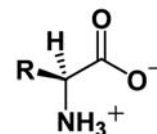
Kendskab til og undersøgelser af den atomare struktur danner grundlag for materialeforskningen, og op mod 300.000 stoffer er nu blevet strukturbestemt ved hjælp af røntgendiffraktion. Inden for biokemi og forskningen i livets byggematerialer er molekylerne langt mere komplekse, og det er sværere at kortlægge deres atomare struktur. Det er dog muligt, og forskningsfeltet har opnået markante resultater blandt andet med forbedring af lægemidlers effekt. Den nye og mere virkningsfulde hivmedicin er eksempelvis udviklet fra studier af den atomare struktur af proteiner fra hiv-virus. Det mest spændende perspektiv kan dog gemme sig i de store genomsekventeringsprogrammer, der har opnået at kortlægge en række genomer fuldstændigt, således også det humane genom. Da generne koder for proteiner, kan forskere ved at studere nogle af proteinerne i de ældste organismer her på kloden få vær-

difuld information om selve livets store gåde: Hvordan er livet her på jorden opstået?

Proteiner og deres opbygning

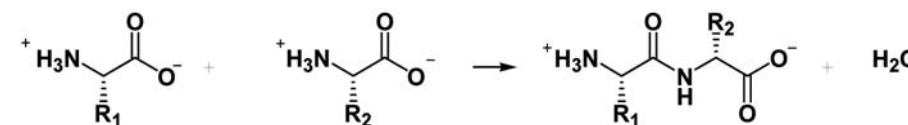
Proteiner er en bestemt klasse af biologiske molekyler, der indgår i alle levende celler. Proteiner kan spille en rolle for cellernes struktur, som for eksempel proteinerne keratin i hår og collagen i bindevæv. Proteiner kan også transportere andre molekyler. Et velkendt eksempel er hæmoglobin, der transporterer oxygen rundt i blodet. De kan ligeledes transmittere information fra en celle til en anden, som hormoner (dog findes der også hormoner, som ikke falder ind under betegnelsen proteiner) eller receptorer. Endelig kan de være biologiske katalysatorer, enzymer, der kan få en bestemt kemisk proces til at forløbe hurtigere, end den ellers ville.

Proteiner er polymerer, der er bygget op af i alt 20 forskellige aminosyrer. Polymerer er lange kædemolekyler bestående af identiske mindre segmenter, der kan have forskellige sidegrupper. En aminosyre består af et kulstofatom, hvortil der er bundet en aminogruppe, en carboxylsyregruppe, et hydrogenatom og endelig en sidekæde, der varierer for de 20 aminosyrer. I et enkelt tilfælde, prolin, er aminogruppen bundet til enden af sidekæden.

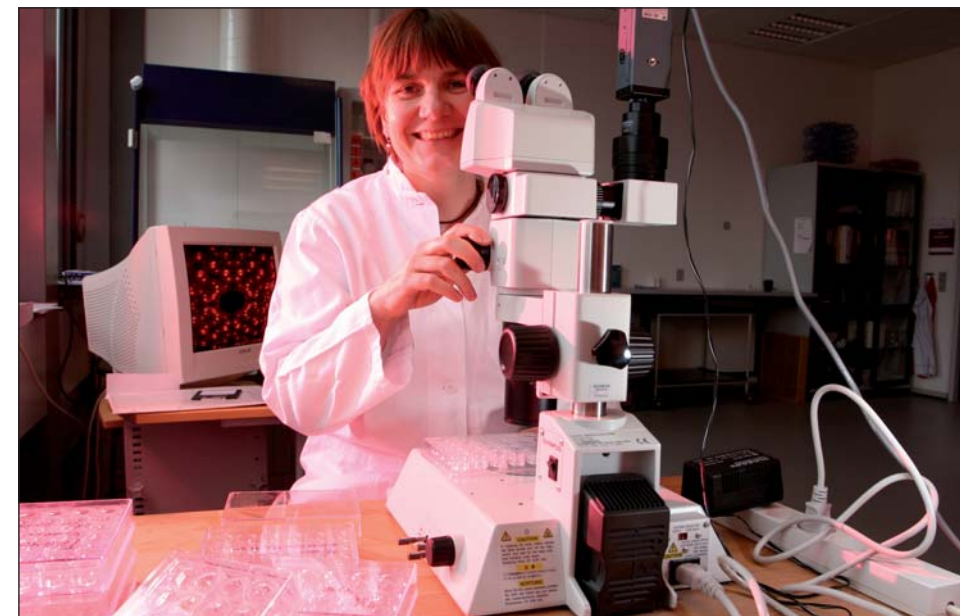


Obygningen af en aminosyre. Sidekæden R varierer for de forskellige aminosyrer.

Proteinerne bliver lavet i cellen under proteinsyntesen ved, at der bliver dannet en peptidbinding mellem aminosyrerne, der bliver koblet sammen en efter en. En peptidbinding er en amidbinding mellem carboxylsyregruppen fra én aminosyre og aminogruppen fra en anden aminosyre.



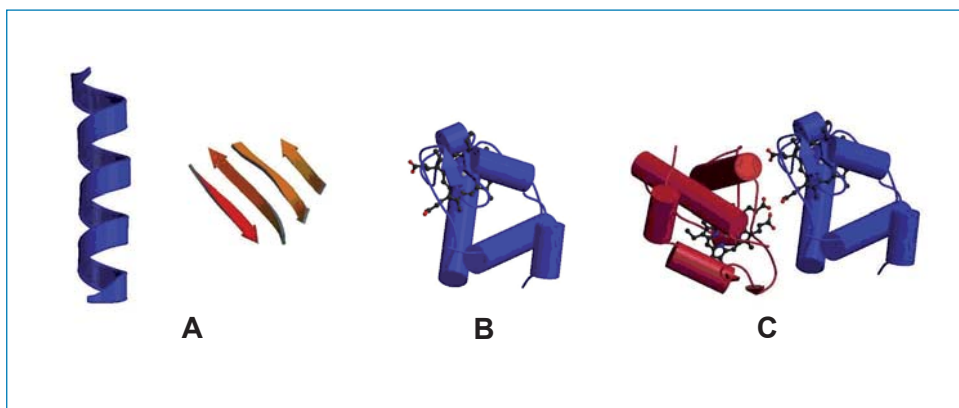
Dannelsen af en peptidbinding sker ved fraspaltning af vand.



Lektor Pernille Harris undersøger de biologiske molekylers struktur.

På den måde får man dannet en lang kæde af -N-C-C- enheder, hvor der er forskellige sidekæder på det midterste af C-atomerne.

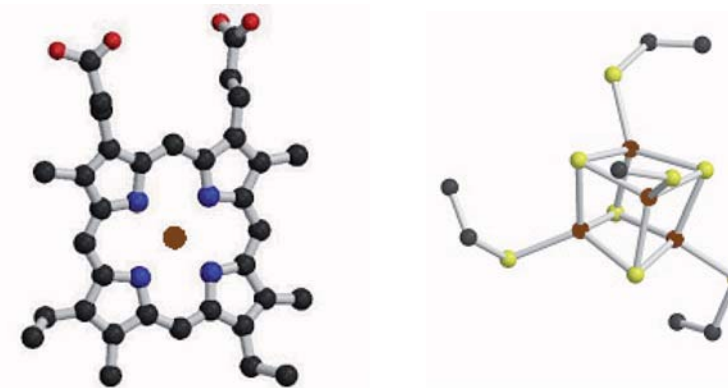
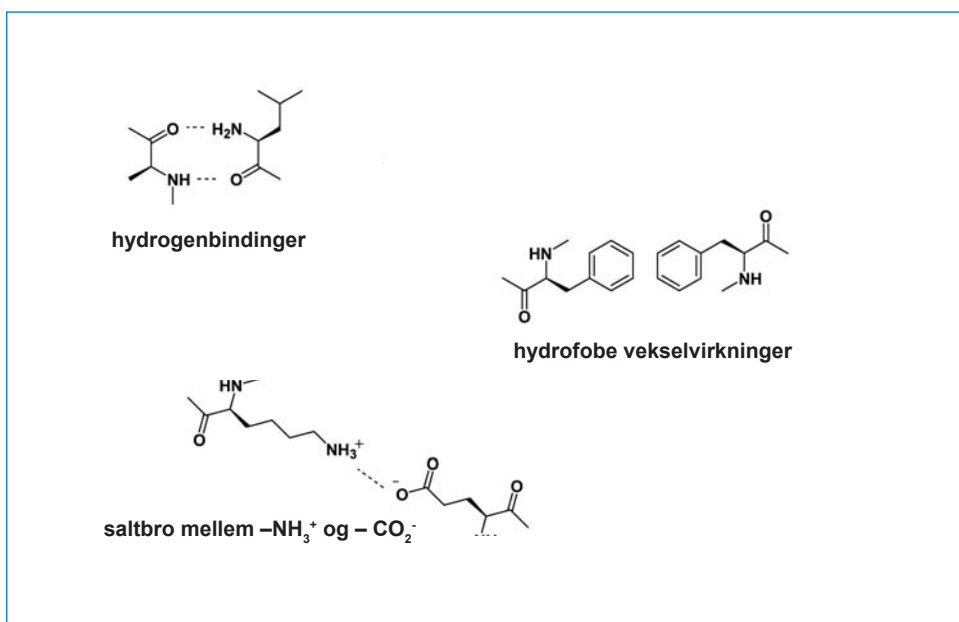
Man kan tale om proteinstruktur på flere niveauer med primær, sekundær, tertiær og kvaternær struktur. Den primære struktur er aminosyresekvensen, dvs. rækkefølgen af aminosyrer. Den sekundære struktur er den lokale tredimensionelle foldning af aminosyrerne, f.eks. α -helix eller β -foldeblad. Den tertiære struktur er den overordnede tredimensionelle foldning af proteinet, og endelig er den kvaternære struktur udtryk for, hvorvidt det aktive protein måske er sammensat af flere peptidkæder, der enten kan være flere ens peptidkæder eller flere forskellige peptidkæder.



Proteiners strukturer kan ses på flere forskellige niveauer. De sekundære strukturer er illustreret i (a), med en α -helix og et β -foldeblad. Den tertiære struktur er den overordnede tredimensionelle foldning af proteinet, som ses i (b). Den kvaternære struktur for et protein, der består af to ens molekyler, er vist i (c).

Et aktivt protein folder op i cellen og har en helt veldefineret tertiær struktur. Strukturen bestemmes af proteinets kemi. Det er holdt sammen af hydrogenbindinger, af hydrofobe vekselvirkninger, hvor kemisk upolære grupper tiltrækker hinanden, af saltbroer, hvor positivt og negativt ladede grupper tiltrækker hinanden og evt. af svovlbroer (-S-S- bindinger mellem to cysteinsidekæder).

Desuden kan proteinet indeholde uorganiske ioner, som kobber eller calcium eller f.eks. hæmgrupper eller jern-svovlklynger. Disse er med til at holde proteinet sammen og er ofte vigtige for proteinets funktion.



Forskellige kemiske grupper indgår ofte i proteiner. F.eks. jern-svovl klynger og hæmgrupper.

- (a) hæmgruppe, hvor jernatomet er koordineret af 4 nitrogenatomer fra porfyrinringen. To ligander (over og under papirets plan) kommer fra proteinet eller fra et andet molekyle. I proteinet hæmoglobin, der transporterer ilt rundt i blodet, binder iltmolekylet til jernatomet i en hæmgruppe, der sidder i hæmoglobinet.
- (b) jern-svovlklynge, der er omgivet af sidekæderne fra 4 cysteiner.

• carbon, • oxygen, • nitrogen, • svovl, • jern

Proteinerne undersøges

Den første strukturbestemmelse af biologiske molekyler var bestemmelsen af DNA's helixstruktur ved hjælp af pulverrøntgendiffraktion i 1953. Det første protein, hvis tredimensionelle struktur blev afklaret, var myoglobin. Opdagelsen blev publiceret i 1957 og forbedret i 1959. I 1959 blev strukturen af hæmoglobin fundet, men der gik yderligere 6 år, før den næste proteinstruktur – af enzymet lysozym – kom på plads. Computerteknologien og molekylærbiologisk teknik, der blev udviklet i 1980'erne, satte for alvor fart på udviklingen.

Databehandling blev håndteret stadigt hurtigere, og store mængder protein blev fremstillet ved gensplejsning. Desuden er røntgenkilderne gradvist blevet stærkere.

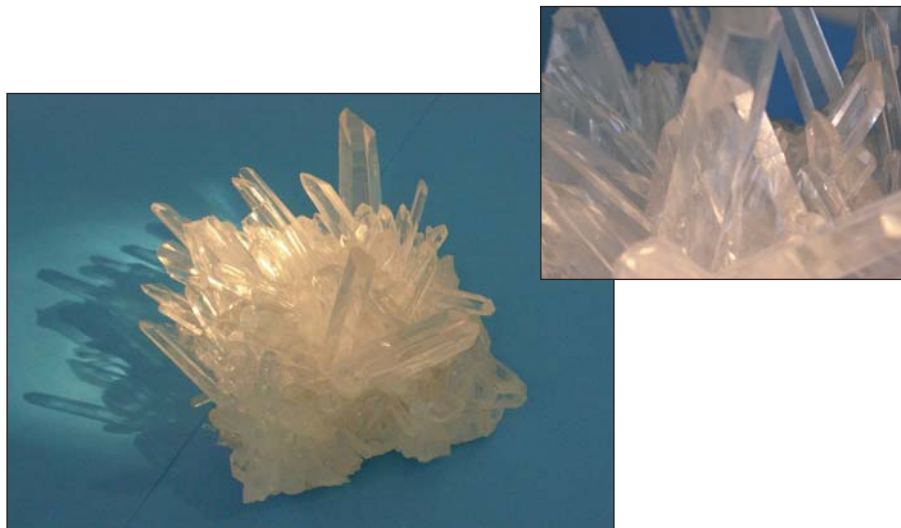
Det er ikke usædvanligt, at man i dag kan indsamle røntgendiffraktionsdata fra en proteinkrystal på nogle timer og databehandle og løse strukturen på yderligere nogle timer – en proces der tog årevis i 1960'erne. I dag bliver der publiceret flere strukturer om dagen. Disse kan findes i Protein Data Bank-databasen, PDB www.rcsb.org/pdb/, hvor langt de fleste proteinstrukturer bliver deponeret.

	1913	1928	1940	1957	2000
	NaCl	hexamethyl-benzen	penicillin	myoglobin	ribosom
Mw: (g/mol)	58,5	156	334	16700	946036

I løbet af det 20. århundrede er det blevet muligt at løse strukturen af større og mere komplekse systemer, fra NaCl i 1913 over myoglobin i 1957 til langt mere komplekse stoffer efter år 2000, som har molekylvægte på ca. 1.000.000 g/mol.

Strukturkemiens udvikling

Krystallers indre har altid haft interesse. Helt tilbage i 1669 observerede Niels Steensen (Niels Steno), at vinklen mellem fladerne i krystaller var bevaret for krystaller af samme materiale. Man formodede derfor, at krystaller bestod af ens repeterbare enheder, men man vidste ikke, hvad disse indre enheder bestod af.



Kvartskrystaller. Niels Steensen observerede, at vinklen mellem fladerne i kvartskrystaller altid var den samme ved samme temperatur, uafhængigt af krystallernes størrelse.

Den moderne strukturkemi startede populært sagt i 1912, hvor Laue udviklede en teori for diffraktion (spredning) af røntgenstråler fra en periodisk række af atomer, samtidig med at Friedrich og Knipping observerede, at krystaller kunne diffraktere (sprede) røntgenstråler. Man fik således både vist, at røntgenstråler var bølger, der kunne interferere (diffraktere), og at krystaller var opbygget af periodisk gentagne enheder. Året efter, i 1913, kom den første bestemmelse af en krystalstruktur fra røntgendiffraktion, hvor far og søn, W.L. og W.C. Bragg, bestemte strukturerne af KCl, NaCl, KBr og KI. Opdagelserne var betydningsfulde, og Laue fik da også nobelprisen i 1914, mens Bragg'erne fik nobelprisen i 1915.

I starten var forskerne begrænsede til at holde sig til krystalstrukturer af små systemer, hvor man havde en formodning om resultatet. Man gættede en struktur og beregnede, hvordan den ville diffraktere og sammenlignede så med det eksperimentelle diffraktionsmønster. I løbet af 1920'erne blev det muligt at løse strukturer af små organiske molekyler som f.eks. hexamethylbenzen, og da man i løbet af det 20. århundrede udviklede matematisk værktøj og computere, kunne stadigt større systemer undersøges.

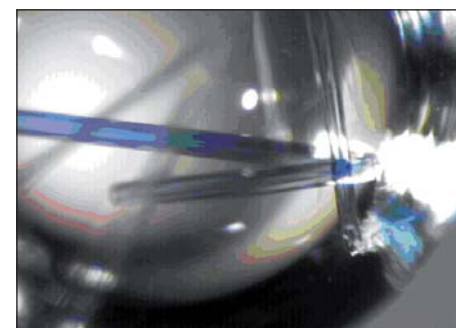
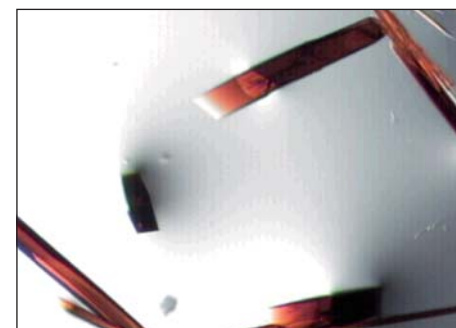
Krystaller

Krystaller er nødvendige, hvis man skal lave en strukturbestemmelse ved hjælp af røntgendiffraktion. Dette skyldes, at et enkelt molekyle spreder for lidt af strålingen til, at man kan opspore den spredte stråling. Man skal have mange molekyler for, at signalet fra den spredte stråle bliver stærkt nok til, at det kan bruges til noget. Krystallisering af proteiner kompliceres

dog af, at det er store og komplekse molekyler, og at proteinopløsningen ikke nødvendigvis er helt ren eller homogen. Det er ofte krystalliseringen af proteinmolekylet, der er flaskehalsen i en røntgenstrukturbestemmelse.

En krystal består af periodisk ordnede tredimensionelle rækker af atomer eller molekyler. De fleste kender til krystaller af bordsalt

(NaCl) eller CuSO_4 , der ofte laves i demonstrationsforsøg i skolen, fordi de gør let og bliver meget store. De er bundet sammen af Na^+ - og Cl^- -ioner (eller Cu^{2+} - og SO_4^{2-} -ioner) i et såkaldt iongitter. I proteinkrystaller er proteinmolekylerne holdt sammen af hydrogenbindinger, hydrofobe vekselvirkninger eller eventuelt saltbroer. Disse krystaller er skrøbelige og bliver sjældent særligt store. En proteinkrystal, der er ca. 0,1 mm i alle tre dimensioner, er således en forholdsvis stor krystal.



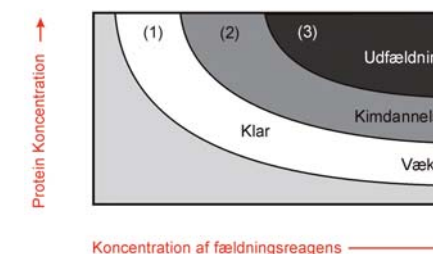
Krystaller af proteinet cytochrom c_c . De indeholder en hæmgruppe, og er derfor røde.

Krystaller af proteinet nitritreduktase er blå, da det indeholder en Cu^{2+} ion. Krystallerne måler ca. 0,05 mm på den korte led, og 0,5 mm på den lange led.

Til sammenligning er tykkelsen af et almindeligt A4 papir ca. 0,1 mm.

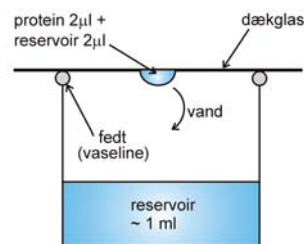
Krystaller dannes fra overmættede opløsninger, når opløseligheden for det molekyle, man

vil krystallisere, er overskredet. Den overmættede opløsning er ikke i ligevægt, og systemet vil derfor forsøge at indstille sig til ligevægt ved at danne krystaller. Overmætning kan opnås på forskellige måder. Da opløseligheden ofte afhænger af temperaturen, kan temperaturændringer benyttes. Ligeledes kan fordampning af et fældningsreagens ved diffusion eller ændring af pH resultere i en overmættet opløsning.



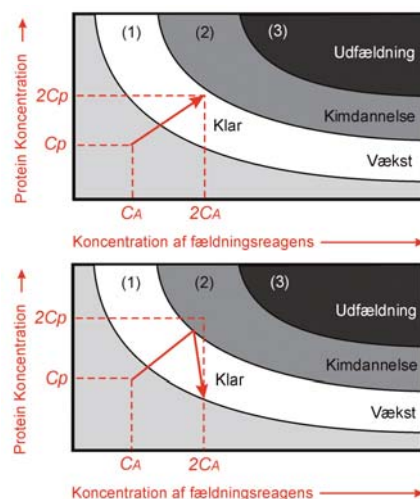
Fasediagram, hvor proteinkoncentrationen og koncentrationen af et fældningsreagens er vist. De undermættede og overmættede områder er adskilt af opløselighedskurven. I område (1) kan krystaller gro, men ikke dannes, i område (2) dannes der krystallkim, der så kan vokse til krystaller. I område (3) vil overmætningen være så stor, at proteinet udfældes uden dannelse af krystaller.

I praksis bruger man ofte dampdiffusion fra en hængende dråbe til at krystallisere proteiner. Man har et reservoir på 500-1000 μl og laver en dråbe på et dækglas, der består af 2 μl proteinopløsning og 2 μl fra opløsningen i reservoiret. Dækglasset lægges oven på reservoiret og tættes med vaseline, så der dannes et lukket system. Der vil fordampe vand fra dråben over i reservoiret, indtil ligevægt har indstillet sig. Det vil sige, at proteinkoncentrationen langsomt stiger. Hvis de fysiske og kemiske betingelser er valgt rigtigt, vil der være overmætning i dråben, og der er mulighed for krystaldannelse. Krystallerne dannes bestemt ikke med sikkerhed, selvom man har en overmættet opløsning.

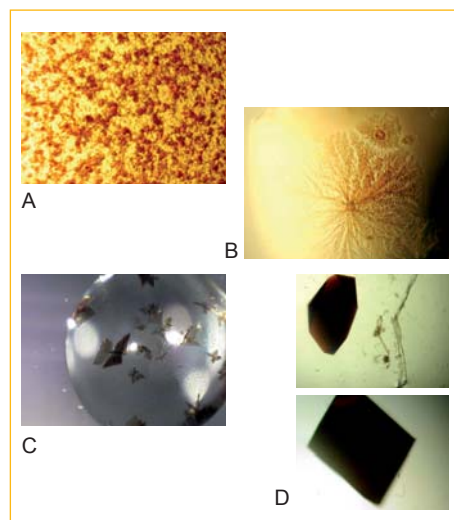


Hængende dråbe. Reservoiret rummer typisk 500-1000 µl og dråben 2-4 µl. For at få ligevægt mellem dråbe og reservoir (samme koncentration af fældningsreagenset), vil der fordampe vand fra dråben og over i reservoiret.

Hvis man følger proteinkoncentration og koncentration af fældningsreagenset i fasediagrammet, vil man starte med koncentrationerne C_p og C_A , når dråben er inddampet til ligevægt er koncentrationerne $2C_p$ og $2C_A$. Hvis startbetingelserne har været heldige, vil der kunne dannes krystaller undervejs. I så fald vil proteinkoncentrationen aldrig nå op på $2C_p$.



Øverst ses eksperimentelle startbetingelser, hvor der ikke dannes krystaller til sidst, idet man ikke når ind i kimdannelsezonen. Nederst ses et eksperiment, hvor der kan dannes krystaller. I det der bliver dannet kim, og krystaller begynder at gro, vil proteinkoncentrationen ikke stige ved yderligere inddampning af dråben. Krystallerne vil blot vokse, indtil man rammer opløselighedskurven.



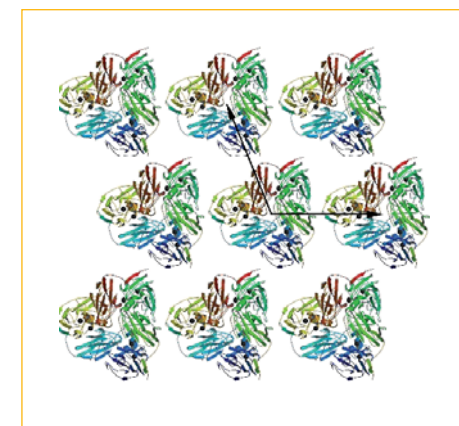
Krystaller, der skal bruges til bestemmelse af proteinstruktur, skal være regulære krystaller, der vokser uden fejl. Disse kaldes for énkrystaller. Forskellige stadier ved optimering af brugbare krystaller. (a) bundfald, (b) krystaller, der ikke vokser som énkrystaller, (c) sammenvoksede krystaller, hvor énkrystallerne kan skæres fri, (d) énkrystaller, der er klar til at måle på.

Diffraction

I et røntgendiffraktionseksperiment udnyttes, at elektroner spredte røntgenstråling. Alle molekyler består af kerner og elektroner, dvs. af ladede partikler. Røntgenstrålen, der rammer en ladet partikel, vil få den til at svinge, og den vil så udsende stråling med samme bølglængde. Dette fænomen kaldes spredning.

Da en atomkerne vejer mindst 2.000 gange så meget som en elektron, vil atomkernerne svinge langt mindre end elektronerne og dermed også spredte røntgenstrålen mindre. I praksis kan man derfor se bort fra bidraget fra atomkernerne. Det er således elektrontætheden, altså elektronerne fordeling i molekylet,

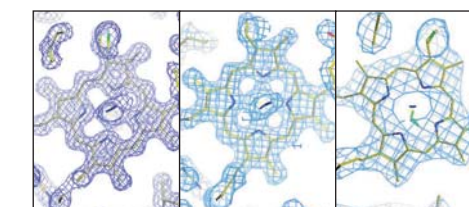
man måler på. Eksperimentet kan lykkes, fordi røntgenstrålingens bølglængde er sammenlignelig med de detaljer, man forsøger at se. Bølglængden er typisk mellem 0,07 og 0,16 nm, og en C-C bindingslængde i et almindeligt organisk molekyle er 0,15 nm. Et enkelt isoleret molekyle vil ikke spredte røntgenstrålingen kraftigt nok til, at vi vil kunne se det på en detektor. Derfor er det vigtigt, at vi får molekylerne periodisk ordnet i en krystal.



Skematisk tegning af todimensionel proteinkrystal. Her kan man se hvorledes molekylerne er ordnet i krystallen. Denne ordning af molekylerne gør, at man vil kunne mangedoble sin spredning af røntgenstrålingen i forhold til spredningen fra kun et molekyle. Derved vil man få et langt kraftigere signal og få mere information ud af molekylerne.

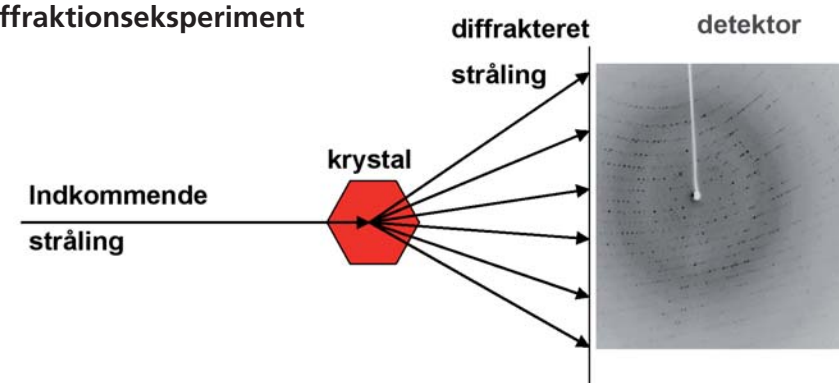
Et diffraktionseksperiment er skitseret på figuren nedenfor. Man skyder røntgenstråling ind mod sin krystal, og den diffrakterede stråling opsamles på en detektor. Ud fra oplysningerne på detektoren kan man få information om elektrontætheden i krystallen. Ved hjælp af denne information kan man bygge en model af proteinet ved brug af avancerede regne- og grafikprogrammer.

Kvaliteten af modellen afhænger af det elektrontæthedskort, man beregner. Dette er afhængigt af krystallens og målingernes kvalitet. Bedre krystaller og målinger giver et bedre elektrontæthedskort og dermed en bedre model. Herunder er vist tre forskellige elektrontæthedskort, hvor en hæggruppe er indsat. Kvaliteten af elektrontæthedskortet til venstre er bedst – det vil sige, at man kan se flere detaljer og kan bygge en mere nøjagtig model.



Udsnit af elektrontæthedskort omkring en hæggruppe. Kvaliteten er bedst for kortet til venstre og dårligst for kortet til højre.

Diffraktionseksperiment





Perspektiver og fremtid

Selvom den atomare struktur af proteinet kan bestemmes før eller efter den kemiske reaktion, er man alligevel ofte uvidende om proteinets præcise virkemåde. Hvilke bindinger brydes først, og hvordan forlader produktet enzymet, er eksempler på spørgsmål, der ikke umiddelbart kan besvares. Dette skyldes, at et røntgendiffraktioneksperiment tager meget længere tid (typisk omkring en time) end den normale reaktionstid for et enzym (typisk få mikrosekunder).

Tidsopløste studier – filmoptagelse af en kemisk proces

Med tidsopløste strukturelle studier søger man at løse dette problem. Det handler om at lave strukturbestemmelser, der er foretaget så hurtigt, at man kan nå at se processen foregå. Man kan med andre ord få en slags film af den kemiske reaktion. Tidsopløste strukturstudier kan realiseres på flere måder. Enten kan man modificere sin kemi, så den kommer til at gå så langsomt, at man kan nå at se reaktionen. Dette sker eksempelvis, hvis man får fastfrosset en intermedier forbindelse. Eller man kan anvende noget apparatur, der er beregnet til at måle et helt datasæt på nogle få mikrosekunder.

Det er en stor udfordring at gennemføre vellykkede tidsopløste målinger, da de både er teknisk krævende og kræver stor indsigt i proteinsystemets fysik og kemi. Hvert eksperiment skal designes specifikt til det system, man vil undersøge. På internationalt plan begrænser studierne sig i dag til nogle få systemer, som myoglobin, photoaktive yellow protein og peroxidase. Imidlertid vil den viden, der allerede er samlet, kombineret med den langt større tilgængelighed af faciliteter, der er designet til tidsopløste studier, gøre det muligt for mange flere forskere at bidrage til dette felt.

Medicinudvikling på basis af struktur

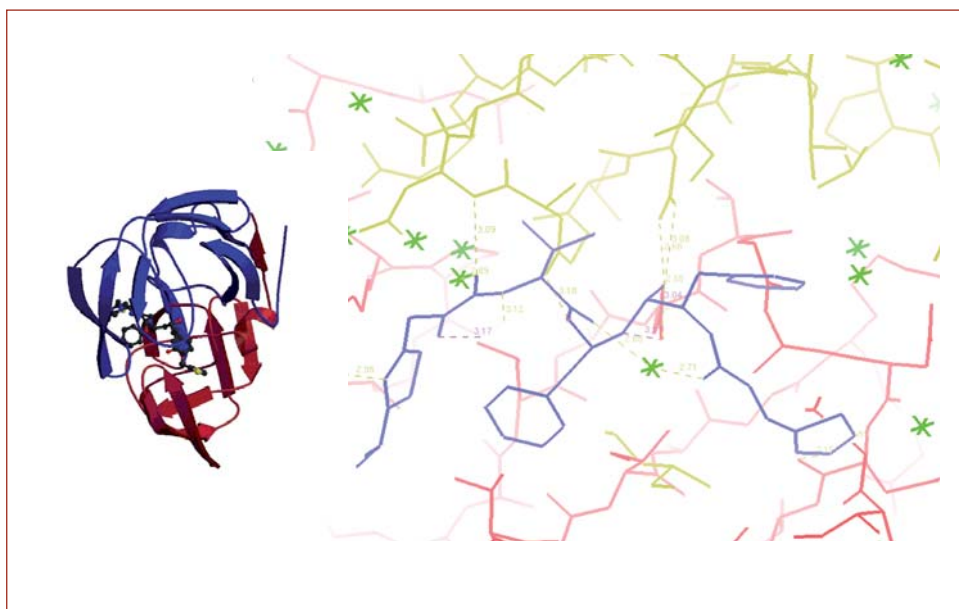
Mange lægemidler virker ved at påvirke funktionen af et helt bestemt protein, der har indflydelse på en bestemt kemisk proces i kroppen. Bivirkninger skyldes som regel, at lægemidlerne også har en effekt på andre proteiner. Med andre ord påvirkes andre processer end den, der er årsag til sygdommen, uhensigtsmæssigt.

I arbejdet mod et nyt lægemiddel fremstilles mange forskellige forbindelser, som er mulige lægemiddelkandidater. Forbindelser, med den ønskede effekt krystalliseres med det protein, der skal påvirkes, og ud fra røntgenstrukturen kan man se, hvordan forbindelsen binder til proteinet. Hermed kan man søge at optimere lægemidlet, så det strukturelt passer bedre til proteinet. Lykkes det, kan doseringen normalt reduceres kraftigt, og bivirkningerne vil normalt reduceres tilsvarende (læs mere i kapitlet: "Kemisk design af lægemidler").

Medicin kan stoppe hiv-1-virus

Et af de mere kendte eksempler på medicinudvikling på basis af struktur er udviklingen af medicin mod hiv-virus. Medicinen man køber, kan ikke helbrede hiv, men den kan stoppe vi-

Aids er en af de helt store problemer i mange udviklingslande, ikke mindst i det sydlige Afrika, hvor millioner af mennesker er smittet med hiv-virus. Kemisk forskning har ført til udvikling af medicin, der radikalt kan forbedre hiv-patienters tilværelse.



Figuren viser hiv-protease, hvori der er bundet medikamentet ritonavir, der stopper proteasens funktion i virus. Til venstre ses hele hiv-proteasen, bestående af 2 peptidkæder i henholdsvis blå og rød, samt ritonavir, hvor atomerne er vist. Til højre ses et nærbillede af ritonavir i blå samt de to peptidkæder i rød og gul. De grønne kryds illustrerer vandmolekyler.

rus, så man kan leve med hiv i kroppen. Der findes forskellige typer medicin mod hiv, og en af typerne virker mod hiv-1-virus ved at stoppe enzymet hiv-1-protease. Hiv-1-protease er et meget vigtigt enzym for hiv-virus. Hiv danner alle sine proteiner i en lang kæde, så disse er bundet sammen. Hiv-1-proteasen klipper kæden op, hvorved alle de individuelle proteiner, der er nødvendige for hiv-virus, kan dannes. Hvis den lange polypeptidkæde ikke bliver skåret i stykker, kan virus ikke modne og inficere en ny celle.

Den første røntgenstruktur af hiv-1-protease blev publiceret i 1989. Hiv-1-protease er et lille enzym, der består af to identiske proteinkæder. Hver kæde består af 99 aminosyrerester. De danner sammen en lang tunnel, hvor det

område, der skal binde polypeptidkæden, er dækket af et fleksibelt låg. Medicin som f.eks. ritonavir, der er vist på figuren, virker ved at binde til hiv-1-protease det sted, hvor peptidkæden skulle have bundet. Ved at studere hiv-1-proteases atomare struktur, og vekselvirkningen med forskellige forbindelser, har man fundet frem til stabile forbindelser, der binder kraftigere til proteasen, end peptidkæden gør. Disse forbindelser er så stabile, at de ikke kan kløves af proteasen og bliver derfor siddende. Strukturelt ligner de en polypeptidkæde, og de binder til proteasen som sådan, men de er for stabile til at blive kløvet. Resultatet er medicin, der radikalt har ændret hiv-patienters tilværelse.

Livets udvikling – fra simple organismer til mennesket

Store genomsekventeringsprogrammer i først og fremmest USA har i de sidste 10 år opnået at kortlægge flere genomer fuldstændigt. Det humane genom har således været kendt i årevis (det humane genom blev kortlagt i 2001), og da generne koder for proteinerne, kender man nu sammensætningen af alle proteiner, som en bestemt celle producerer. Dette har ført videre til mange strukturgenom-programmer, hvor formålet er at løse så mange strukturer så hur-

tigt som muligt. Strukturstudier af biologiske molekyler er i hastig vækst. I dag er over 30.000 proteinstrukturer løst og deponeret i PDB-databasen, men mange er stadig ukendte. Efterhånden som databaserne fyldes med information, bliver det muligt at grave længere ned i livets gåde. Når man kender talrige proteiner fra forskellige organismer i detaljer og samtidig ved, hvilke organismer der har været længst på jorden, bliver det muligt at få indsigt i kemien i de ældste biologiske systemer på kloden.

Forfatter



Lektor Pernille Haris

Metalloproteiners kemi

- Vigtigt samspil mellem proteiner og metaller

Af civilingeniør Anne Louise Damgaard,
ph.d. studerende Signe Christophersen,
civilingeniør-studerende Astrid Munch,
lektor Bee Lean Ooi og lektor Hans E. M. Christensen

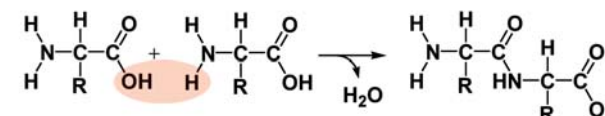
Dette kapitel er en introduktion til proteiner, og herunder metalloproteiner, kemi. Metalloproteiner er proteiner, hvis funktion er betinget af, at der er et eller flere metaller til stede i proteinet. Disse molekyler er essentielle for mange biologiske funktioner. For at illustrere metalloproteiners ekstrem vigtige rolle for vores velvære og eksistens giver kapitlet eksempler på metalloproteiner, der indgår i livsnødvendige biologiske processer. Endvidere gives eksempler på sygdomme, der er relaterede til forstyrrelser i metalloproteineres funktion. Øget forståelse af metalloproteiner vil på sigt medvirke til udviklingen af ny og bedre medicin til behandling af disse sygdomme.

Baggrund

Dette baggrundsafsnit giver et indblik i proteiner/metalloproteiner og deres fremkomst ud fra DNA. Da disse emner er store og komplicerede, beskrives kun de nødvendige elementer for at kunne få et overblik og en forståelse af den spændende forskning inden

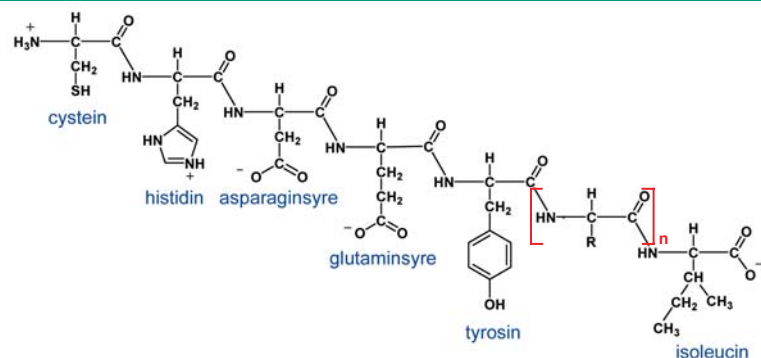
for metalloproteiner. Specielt kompliceret, men også vigtigt, er det at forstå, at proteineres sammensætning bestemmes ud fra DNA. Dette giver nemlig forskerne mulighed for at kontrollere og ændre proteiner vha. genteknologiske teknikker.

Figur 1. Dannelse af peptidbinding



To aminosyrer bliver sammensat ved fraspaltning af vand, hvorved der opstår en peptidbinding mellem de to aminosyrer. Et protein er opbygget af en lang række aminosyrer (se figur 2), der alle er sammensat via peptidbindinger. "R" er aminosyrernes sidekæder.

Figur 2. Skematisk tegning af proteinkæde



En proteinkæde er opbygget af en lang række af aminosyrer og begynder altid med en aminogruppe og slutter med en carboxylgruppe. Strukturen vist i den røde firkantede parentes er grundstrukturen af en aminosyre med sidekæden markeret med "R". Proteinkæder er ofte meget lange, hvilket betyder, at værdien af n sagtens kan være 1.000. Der er vist seks eksempler på forskellige aminosyrer ud af de 20 aminosyrer, der udgør proteinerne byggesten. De seks eksempler er cystein, histidin, asparaginsyre, glutaminsyre, tyrosin og isoleucin. Netop disse aminosyrer er vist, fordi de omtales senere i kapitlet. Aminosyrer kan inddeles i tre grupper: De ladede, de hydrofile og de hydrofobe aminosyrer. Histidin, asparaginsyre og glutaminsyre tilhører den første gruppe, tyrosin den anden og cystein samt isoleucin den sidste.

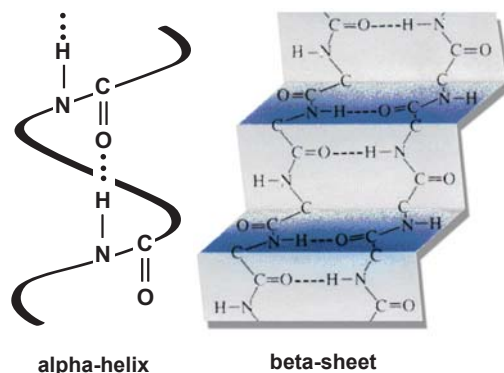
Proteiner – deres opbygning og struktur

Proteiner er vitale for alle levende organismer, og de udfører mange forskellige opgaver lige fra at give struktur (hår og hud) til at katalysere stofskifteprocesser. Et menneske indeholder op mod 50.000 forskellige proteiner, hvilket understreger proteinerne vigtighed og diversitet.

Der findes 20 forskellige aminosyrer, som udgør proteinerne byggesten. En aminosyre indeholder et carbonatom (C), hvortil en aminogruppe ($-\text{NH}_2$), en carboxylgruppe ($-\text{COOH}$) og et hydrogenatom ($-\text{H}$) er bundet. Yderligere binder carbonatomet til en sidekæde, R, der bestemmer naturen af de enkelte aminosyrer. De 20 aminosyrer kan inddeles i tre grupper: De hydrofobe, de hydrofile og de ladede aminosyrer.

Figur 3. Eksempler på strukturelementer

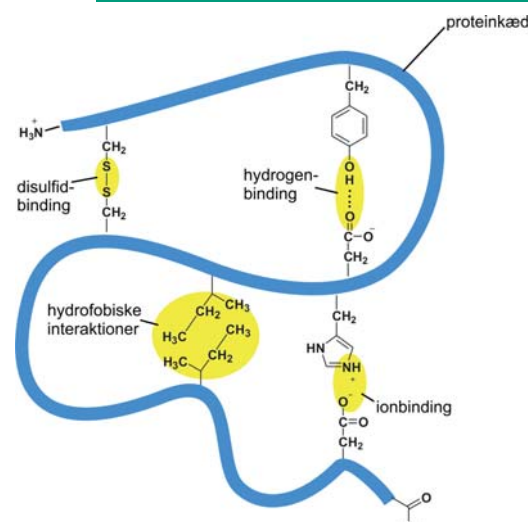
Et proteins rumlige struktur er meget vigtig for dets funktion. Et protein, der ikke er "foldet" korrekt, er ikke funktionsdygtigt. Her vises to af de vigtigste strukturelementer, der findes i proteiner. Der er tale om alpha-helix, der giver en cylinder-formet lokal struktur i proteinet, og beta-sheet, som giver en zig-zag-formet pladestruktur. Egenskaberne af de to strukturelementer er meget forskellige, f.eks. er alpha-helix en mere fleksibel struktur sammenlignet med beta-sheet, hvor proteinkæden bliver mere fast bundet. Strukturelementer opstår pga. hydrogenbindinger mellem atomer fra proteinkædens grundstruktur. Andre bindinger og interaktioner, der former og stabiliserer proteinets overordnede struktur, sker mellem sidekæderne på aminosyrerne i proteinet (se figur 4).



De forskellige aminosyrer sammensættes via peptidbindinger (se figur 1) til en proteinkæde (se figur 2). Rækkefølgen af aminosyrer i et protein er utrolig vigtig for proteinets egenskaber og er bestemmende for den overordnede rumlige struktur af proteinet.

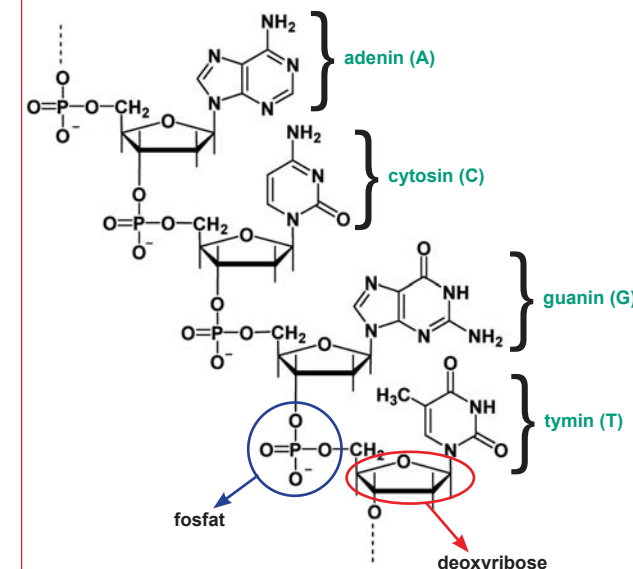
Et proteins rumlige struktur udgøres bl.a. af såkaldte alpha-helix og beta-sheet (se figur 3). Flere interaktioner og bindinger som hydrogenbindinger, hydrofobe interaktioner, ionbindinger og disulfidbindinger (se figur 4) imellem proteinkæden er med til at stabilisere den overordnede proteinstruktur.

Figur 4. Bindinger og interaktioner mellem aminosyrerne i en proteinkæde



Flere forskellige interaktioner og bindinger er med til at forme og stabilisere et proteins overordnede struktur. Disulfidbindinger kan opstå, når et protein indeholder flere cysteiner. Hydrogenbindinger kan opstå mellem en aminosyre indeholdende et hydrogenatom bundet til elektronegativt atom og en aminosyre indeholdende et elektronegativt atom. Hydrofobe interaktioner opstår mellem hydrofobe aminosyrer som f.eks. isoleucin, og ionbindinger opstår mellem modsat ladede aminosyrer. Disse interaktioner og bindinger sker imellem atomer fra aminosyresidekæderne. Dette er forskelligt fra den stabiliserende effekt fra strukturelementer, der sker ved interaktion mellem proteinkædens grundstruktur (se figur 3).

Figur 5. Opbygning af DNA-streng



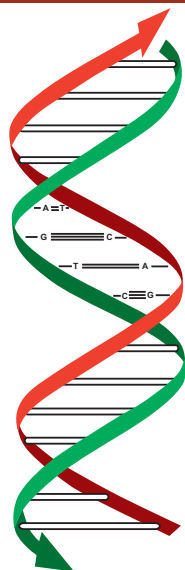
DNA er opbygget af nukleotider, der består af en fosfatgruppe, en deoxyribose og en base. Der findes fire forskellige baser i opbygningen af DNA. Det er adenin (A), cytosin (C), guanin (G) og tymin (T). Adenin og guanin er puriner, mens cytosin og tymin er pyrimidiner. Rækkefølgen af DNA-baser bestemmer rækkefølgen af aminosyrer i det tilhørende protein. Tre nukleotider koder for en aminosyre. F.eks. koder TGT for cystein og CAC for histidin.

Fra DNA til protein

Levende organismer indeholder information om, hvordan deres proteiner skal opbygges. Informationen, der ligger i organismernes DNA, kopieres ved celledeling således, at alle celler kommer til at indeholde det samme DNA. Denne information, der også kaldes arvemateriale, gives ligeledes videre til organismens afkom. Et stykke DNA, der indeholder koden for et protein, kaldes et gen.

DNA er opbygget af nukleotider, der består af deoxyribose, fosfat og en ringformet nitrogenholdig base. Der er fire forskellige DNA-

Figur 6. DNA-dobbelthelix



DNA findes oftest på dobbelthelix-form, hvor de to DNA-strengene er modsatrettede. Strengene holdes sammen, ved at DNA-strengenes baser danner hydrogenbindinger med hinanden. Adenin (A) interagerer med thymin (T), og guanin (G) interagerer med cytosin (C). Der kan dannes to hydrogenbindinger mellem A og T, hvorimod der kan dannes tre hydrogenbindinger mellem G og C. Det betyder, at interaktionen mellem G og C er stærkere i forhold til interaktionen mellem A og T.

baser: Adenin (A), guanin (G), cytosin (C) og thymin (T) (se figur 5). DNA findes på dobbeltstrengt form, som holdes sammen via hydro-

genbindinger mellem de forskellige baser, hvor T interagerer med A og G interagerer med C (se figur 6).

Byggestenene til opbygning af et gen (nukleotider) og et protein (amino-syrer) er altså helt forskellige. Koden, der ligger i et gen, skal derfor oversættes til "proteinsprog". Ved en proces, der kaldes transkription, omdannes DNA til RNA, der er på enkeltstrengt form, men ellers minder meget om DNA. Dette RNA-stykke kan ved en proces kaldet translation oversættes til et protein (se figur 7). Rækkefølgen af et proteins aminosyrer er derved bestemt af nukleotidsammensætningen af det gen, der koder for det pågældende protein.

Metalloproteiner

En tredjedel af alle proteiner er metalloproteiner, og de indgår i mange af kroppens livsnødvendige processer. Området umiddelbart omkring metalatomet i et metalloprotein kaldes metalcentret, og det er som oftest her, metalloproteinets funktion udføres. På trods af at metalcentret ofte størrelsesmæssigt udgør en brøkdel af hele metalloproteinet, er det altså af afgørende betydning. Proteindelen i et metalloprotein har også mange forskellige og vigtige opgaver. Eksempelvis bestemmer naturen af de aminosyrer, der er placeret på ydersiden af

et metalloprotein, hvor metalloproteinet kan udføre sin funktion. Hvis proteinet her har mange hydrofobe aminosyrer, kan proteinet være placeret i cellemembraner, der primært er opbygget af fedtsyrer (hydrofobe). Proteindelen afgør desuden ofte, hvilke molekyler der har mulighed for at nå metalcentret. Den kan skærme for visse molekyler (f.eks. hydrofile eller store molekyler) og lade andre (f.eks. hydrofobe eller små molekyler) få adgang til metalcentret.

Vores velvære og i sidste ende overlevelse afhænger af processer, hvor metalloproteiner er involveret. Via vores almindelige kost eller i form af vitaminpiller, skal vi derfor tilføre kroppen de metaller, der indgår i metalloproteiner. Disse metaller er markeret med gult i det periodiske system i figur 8, og i tabellen på side 78 er desuden nævnt eksempler på metalloproteiner samt deres funktion.

Metalloproteiner indeholdende overgangsmetaller (se figur 8) har typisk en farve, hvilket skyldes metalcentret. Eksempelvis er det metalloproteinet hæmoglobin, der giver de røde blodlegemer deres røde farve. Overgangsme-



Via eksempelvis jernholdig kost som fisk og kød eller gennem vitaminpiller får vi tilført kroppen de metaller, der sikrer metalloproteinernes livsvigtige funktioner.

taller som jern og kobber anvendes ofte i metalloproteiner, hvorimod metalloproteiner indeholdende f.eks. nikkel og mangan er mere sjældne. Ofte kan overgangsmetaller optræde i forskellige oxidationstrin. Eksempelvis kan jern optræde i oxidationstrin II (Fe^{2+}) og III (Fe^{3+}) og kobber i oxidationstrin I (Cu^+) og II (Cu^{2+}).

Figur 7. Det centrale dogme



Overgangen fra DNA over RNA til protein kaldes ofte for det centrale dogme. DNA, der er opbygget af nukleotider, kan via en proces kaldet transkription omdannes til RNA. RNA er ligesom DNA opbygget af nukleotider, men findes til forskel fra DNA på enkeltstrengt form. Dette RNA kan via en proces kaldet translation "oversættes" til protein. Til dette anvendes store komplekse molekyler, der kaldes ribosomer. Disse molekyler afkoder RNA-strengen. Det kan meget forsimplet forklares således: Ribosomet kører langs RNA-strengen og fremstiller samtidigt en proteinkæde. Hver gang ribosomet har aflæst tre nukleotider, påsættes den aminosyre, der svarer til denne kode, til den voksende proteinkæde.

Figur 8. Det periodiske system

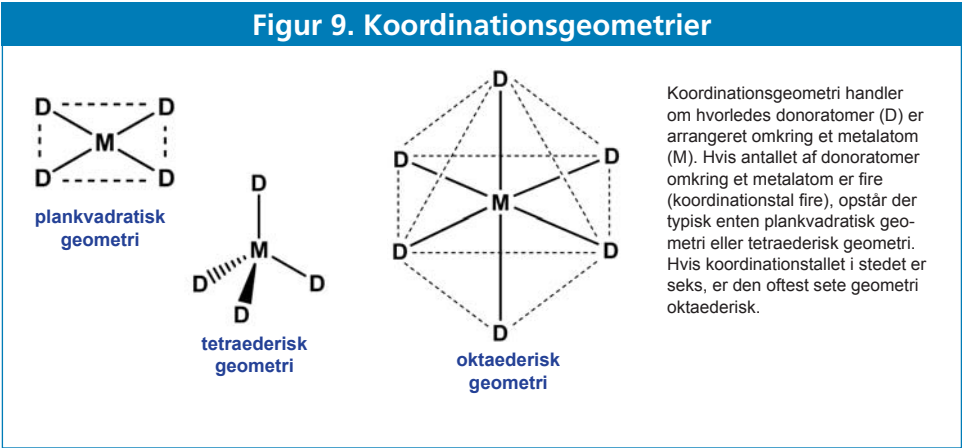
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															

De grundstoffer, der er markeret gule i dette periodiske system, er eksempler på essentielle grundstoffer i og med, at de indgår i forskellige metalloproteiner. Metalloproteiner indeholdende overgangsmetaller har typisk en farve.

Metalloenzym er en undergruppe af metalloproteiner. Som navnet antyder, er det metalloproteiner, der fungerer som enzymer. Enzymer

katalyserer kemiske reaktioner og øger dermed hastigheden for omdannelse af molekyler.

Eksempler på metalloproteiner – deres metalindhold og funktion		
Metal	Metalloprotein	Funktion
Jern (Fe)	Hæmoglobin Cytochromer Jern-svovl-proteiner	Hæmoglobin binder og transporterer O ₂ i blodet Cytochromer er i stand til at overføre elektroner Jern-svovl-proteiner er bl.a. involveret i elektronoverførsel
Kobber (Cu)	Dopamin-β-monooxygenase (DβM) Ceruloplasmin Plastocyanin	DβM er vigtig for dannelsen af visse neurotransmittere Ceruloplasmin fungerer som antioxidant (over for oxygenradikaler) Plastocyanin er involveret i elektronoverførsel ved fotosyntese
Molybdæn (Mo)	Dimetylsulfoxid-reduktase (DMSOR)	Bakterier indeholdende DMSOR er i stand til at leve anaerobt ved at respirere på dimetylsulfoxid i stedet for O ₂
Cobalt (Co)	Methionin-aminopeptidase	Methionin-aminopeptidase er bl.a. involveret i proteinmodifikation og proteinnedbrydning
Mangan (Mn)	Superoxiddismutase (SOD)	SOD fjerner skadelige superoxidradikaler (O ₂ ⁻)
Zink (Zn)	Carboxypeptidase A Carbon-anhydrase	Carboxypeptidase A er ernæringsmæssigt vigtigt for nedbrydningen af proteiner i tolvfingertarmen. Carbon-anhydrase katalyserer hydrolysen af carbondioxid til hydrogencarbonat
Nikkel (Ni)	Urenase	Urenase fra planter katalyserer omdannelsen af urinstof til carbondioxid og ammoniak

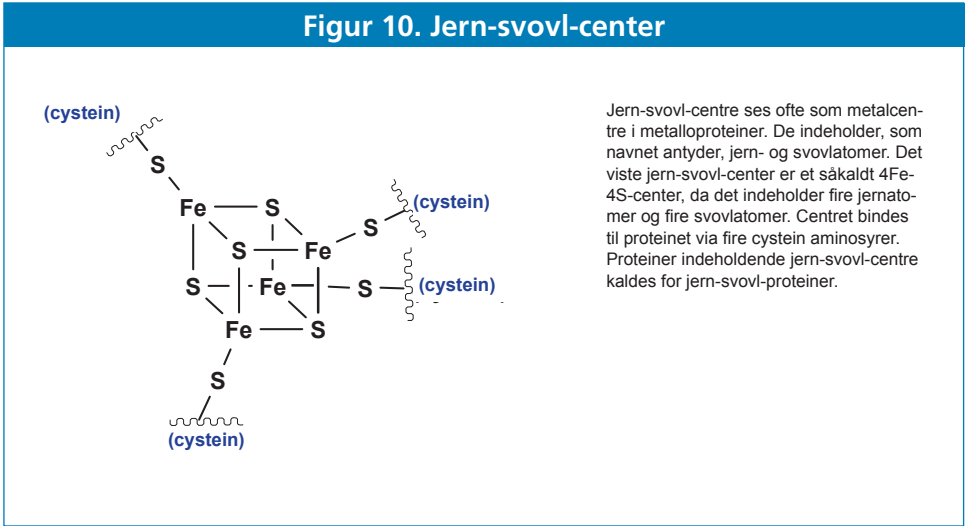
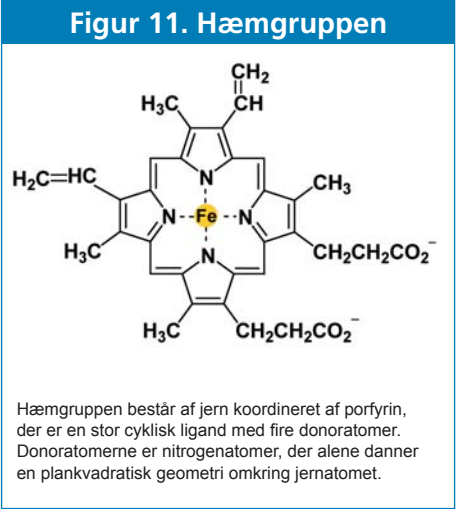


Metalcentre i metalloproteiner

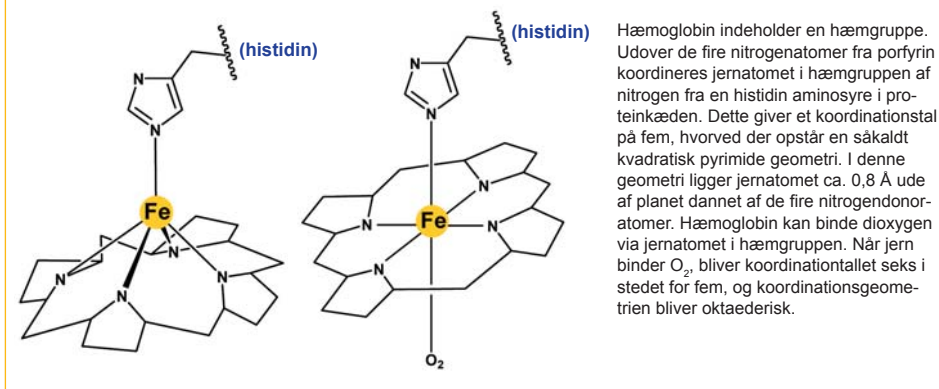
Metalcentret i et metalloprotein er ofte opbygget systematisk. De molekyler, der omgiver metalatomet og koordinerer (binder) til dette, kaldes for ligander. Atomet i en ligand, hvorfra koordineringen til et metal sker, kaldes et donoratom, og en ligand kan indeholde flere donoratomer. En del af de 20 aminosyrer, som proteiner er opbygget af, indeholder atomer, der kan fungere som donoratomer. Svovlatomet fra cystein, et af nitrogenatomerne fra histidin, carboxylgruppen fra glutaminsyre og asparaginsyre samt hydroxylgruppen fra tyrosin (se figur 2) er de atomer fra aminosyrer, der oftest fungerer som donoratomer. Antallet af donoratomer kaldes for koordinations-tallet, og koordinationsgeometrien angiver, hvorledes de forskellige donoratomer er arrangeret omkring metalatomet. Der findes som regel flere geometrier for samme koordinations-tal. Fire er et meget vigtigt koordinations-tal, der kan give enten plankvadratisk eller tetraederisk geometri, hvor sidstnævnte oftest forekommer. Et andet meget vigtigt koordinations-tal er seks, og den tilhørende geometri er normalt oktaederisk (se figur 9).

Jern-svovl-proteiner

Jern-svovl-proteiner er metalloproteiner, der indeholder et metalcenter bestående af jern- og svovlatomer. Disse metalloproteiner er bl.a. involveret i overførsel af elektroner mellem molekyler (redoxreaktioner). En type jern-svovl-proteiner indeholder fire jern og fire svovl og disse atomer bindes til proteinet via svovlatomer fra aminosyren cystein. Dette betyder, at hvert jern er bundet til i alt fire svovl i en tetraederisk geometri (se figur 10).



Figur 12. Metalcentret i hæmoglobin

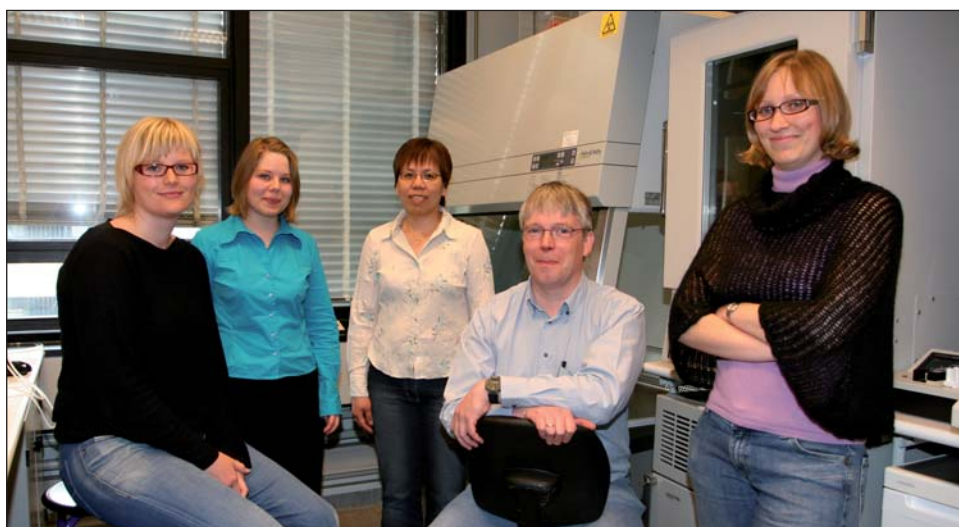


Protein indeholdende porfyrin

Porfyrin er en stor cyklisk ligand, der koordinerer til et metal via fire nitrogenatomer. En af de mest udbredte porfyriner er den såkaldte hæmgruppe (se figur 11), der bl.a. findes i metalloproteinet hæmoglobin. Udover de fire nitrogenatomer fra porfyrin koordineres jernatomet i en hæmgruppe af et nitrogen fra en histidin aminosyre. Når jernatomet binder O_2 , er koordinations-tallet i alt seks, hvilket giver en oktaederisk geometri (se figur 12).

Kroppens metalloproteiner

Mange af kroppens opbyggende, nedbrydende og regulerende processer involverer metalloproteiner. I dette afsnit gives eksempler på metalloproteiner, der indgår i livsnødvendige processer samt sygdomme, der kan opstå som konsekvens af forstyrrelser i metalloproteiners funktion. Da et proteins sammensætning er koblet til DNA, kan en eller flere mutationer (ændringer i nukleotidsammensætningen) på DNA-niveau føre til ændringer i sammensæt-

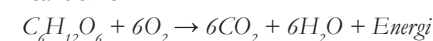


Artiklens forfattere: Fra venstre: Civilingeniør Anne Louise Damgaard, civilingeniør-studerende Astrid Munch, lektor Bee Lean Ooi, lektor Hans E. M. Christensen og ph.d. studerende Signe Christophersen.

ningen af proteinet. Dette kan forårsage forstyrrelser i metalloproteinets funktion. Hvis en mutation ændrer en aminosyre, der er vigtig for f.eks. binding af metallet, vil proteinets funktion være enten stærkt nedsat eller helt ødelagt.

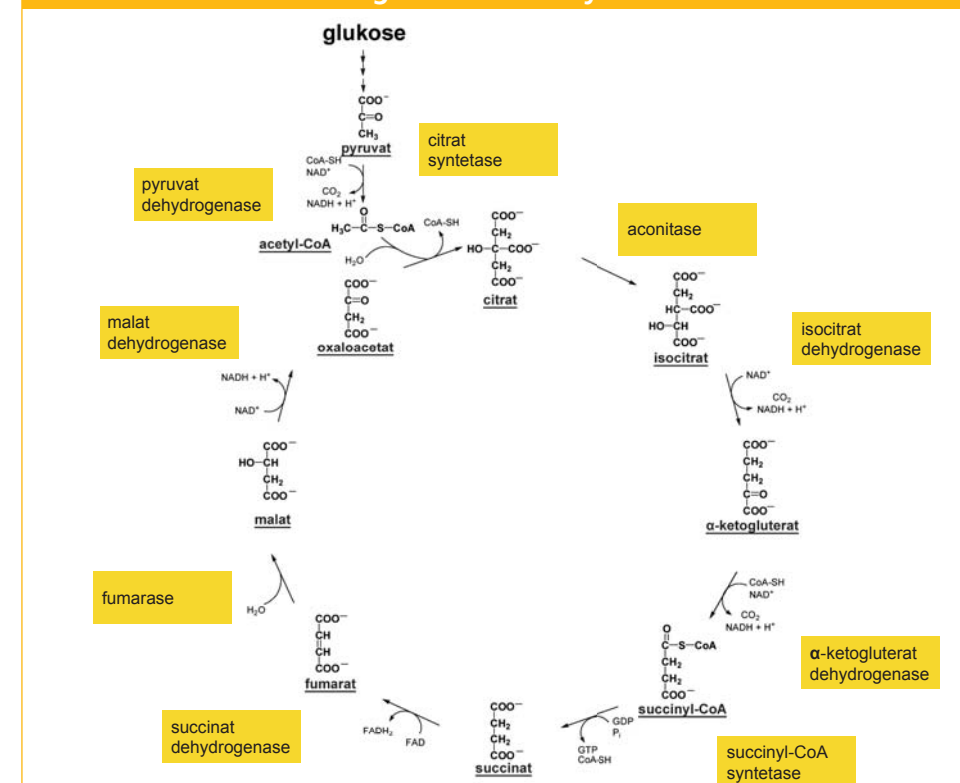
Krebs' cyklus og aconitase

Vores føde indeholder bl.a. glukose, der nedbrydes i kroppen for at give energi i form af adenosin-trifosfat (ATP). Den overordnede reaktion er:



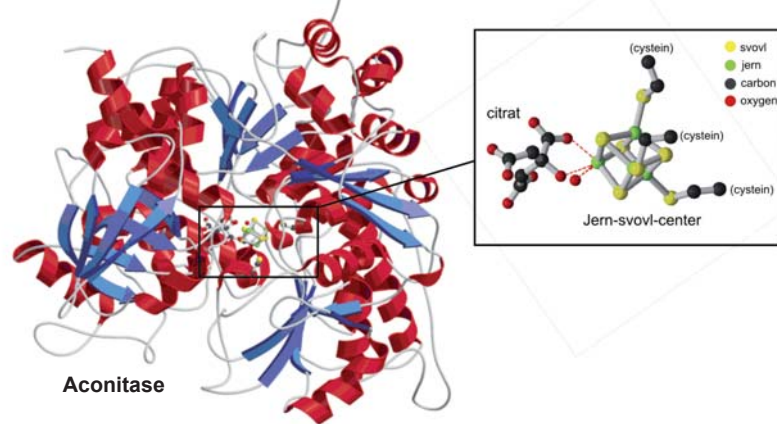
For at denne livsnødvendige energidannende proces kan foregå, skal den såkaldte Krebs' cyklus (se figur 13) være funktionsdygtig. Hvert enkelt reaktionstrin i Krebs' cyklus er katalyseret af enzymer, og flere af disse er metalloenzymer. Et eksempel er aconitase, der katalyserer omdannelsen af citrat til isocitrat (se figur 13 og 14). Aconitase tilhører jernsvovl-proteinerne, og metalcentret indeholder fire jernioner ($2 Fe^{2+}$ og $2 Fe^{3+}$) og fire sulfid (S^{2-}). Hvert sulfid binder til fire jernioner og tre ud af de fire jernioner binder hver til tre sulfid og et svovl fra aminosyren cystein. Jern har således en tetraederisk geometri. Det fjerde

Figur 13. Krebs' cyklus



Krebs' cyklus spiller en vigtig rolle i metabolismen af biomolekyler og er her givet skematisk. Glukose nedbrydes via flere reaktioner til acetyl-CoA, der indtræder i cyklen ved reaktion med oxaloacetat. Reaktionsprodukterne er citrat og coenzym A. Gennem flere reaktioner omdannes citrat igen til oxaloacetat, og det dannede oxaloacetat kan nu reagere med et nyt acetyl-CoA molekyle. Navnene på de forskellige organiske molekyler er understreget, og navnene på de forskellige enzymer, der katalyserer reaktionerne, er markeret med gult.

Figur 14. Aconitase



Aconitase er opbygget af én lang proteinkæde. Den overordnede struktur er domineret af både alpha-helix (illustreret vha. røde helixer) og beta-sheet (illustreret vha. blå pile). Metalcentret, der er et jern-svovl-center, er placeret i bunden af en kløft i proteinet, hvilket gør, at kun substratet (citrat) har adgang til metalcentret. Til højre er der "zoomet" ind på jern-svovl-centret i proteinet. Metalcentret består af fire jernioner og fire sulfid. Tre ud af de fire jernioner i metalcentret er bundet til svovl fra cysteiner, hvilket forankrer metalcentret til proteinet. Dette giver disse tre jernioner en tetraederisk geometri. Den fjerde jernion er ikke bundet til proteinet, men til vand og citrat. Citrat binder via to donoratomer (oxygenatomer), hvilket skaber en oktaederisk geometri omkring jernionen.

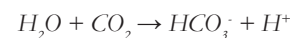
jern binder ikke til proteinet, men kun til tre sulfid, hvorfor substratet, citrat, kan binde til jernet (se figur 14). Geometrien af dette fjerde jern bliver således oktaederisk, idet substratet bidrager med to donoratomer (oxygenatomer) og endvidere binder vand også til jernet.

En celled indhold af jern er afspejlet i metalcentrets sammensætning. Hvis cellens jernniveau er for lavt, vil jern-svovl-centret nedbrydes, hvorefter aconitase ikke kan katalysere omdannelsen af citrat. Dette medfører, at Krebs' cyklus går i stå. Når aconitase ikke indeholder metalcentret, deltager enzymet i genregulering. Dette medfører, at cellen nu kan producere proteiner, der er involveret i optag, opbevaring og frigivelse af jern i cellen. Når jernindholdet stiger, genskabes metalcentret, og Krebs' cyklus kan igen foregå. Det betyder altså, at aconitase i sin "inaktive" form (uden metalcentret) er med til at regulere mængden af jern i kroppen samtidigt med, at enzymet

indirekte opretholder sin egen funktion i den livsnødvendige Krebs' cyklus.

Carbon-anhydrase

Carbon-anhydrase er et zinkholdigt enzym, der katalyserer hydrolysen af carbondioxid til hydrogencarbonat:



Uden metalloenzymet foregår reaktionen langsomt, men ved tilstedeværelse af carbon-anhydrase, der er et særdeles effektivt enzym, accelereres reaktionen med en faktor 10.000.000. Carbon-anhydrase har flere fysiologiske roller, bl.a. fremmer metalloenzymet udveksling af carbondioxid i de røde blodlegemer og i lungerne. Carbondioxid kan diffundere ind og ud af celler, mens hydrogencarbonat skal transporteres. Ved at omdanne carbondioxid til hydrogencarbonat bliver molekylet altså

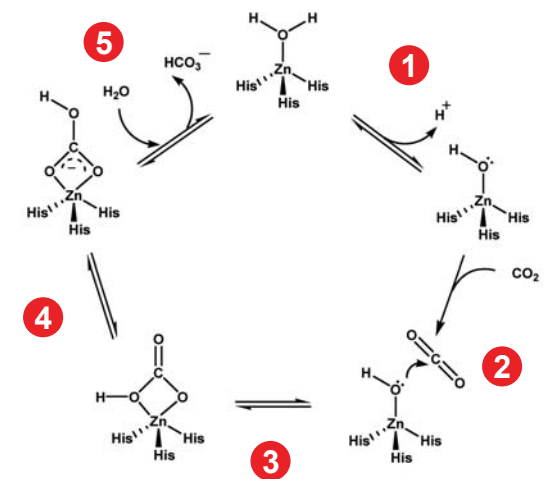
tilbageholdt i cellen. Carbondioxid dannes ved nedbrydende processer som for eksempel Krebs' cyklus og fjernes fra kroppen via de røde blodlegemer. Under transporten omdannes størstedelen af carbondioxiden til hydrogencarbonat og tilbage til carbondioxid, når den skal afgives i lungerne.

Metalcentret i carbon-anhydrase består af en zinkion i oxidationstrin II (Zn^{2+}), der er koordineret til proteinet via tre histidiner. Endvidere er zink koordineret af vand, hvorfor koordinations-tallet er fire, hvilket giver en tetraederisk geometri omkring zinkionen. Metalcentret befinder sig på bunden af en dyb kløft i metalloenzymet. Den ene side af denne kløft består hovedsageligt af hydrofile aminosyrer, mens den anden side mest består af hydrofobe aminosyrer. Nede i kløften er vandmolekyler placeret i en ordnet struktur, hvilket danner et struktureret hydrogenbindingsnetværk. En mulig reaktionsmekanisme for hydrolysen af carbondioxid er skitseret i figur 15.

Hæmoglobin og seglcelleanæmi

Hæmoglobin er et metalloprotein, der findes i de røde blodlegemer. Hæmoglobin er opbygget af fire proteinkæder, der hver indeholder en jernion (Fe^{2+}) bundet i en hæmgruppe. Hæmoglobin er via jernionen i stand til at binde oxygen og transportere det fra lungerne til musklerne, hvor det bliver afleveret til myoglobin, et andet metalloprotein, der er en stærkere oxygen-binder end hæmoglobin. Myoglobin minder meget om hæmoglobin, men består kun af én proteinkæde indeholdende en hæmgruppe. Myoglobin opbevarer oxygenet, til det skal anvendes til muskelaktivitet. Når hæmoglobin har afleveret oxygen til myoglobin, er det i stand til at binde carbondioxid, som derved bliver ført tilbage til lungerne, hvorfra det bliver udåndet.

Figur 15.
Mulig reaktionsmekanisme for carbon-anhydrase



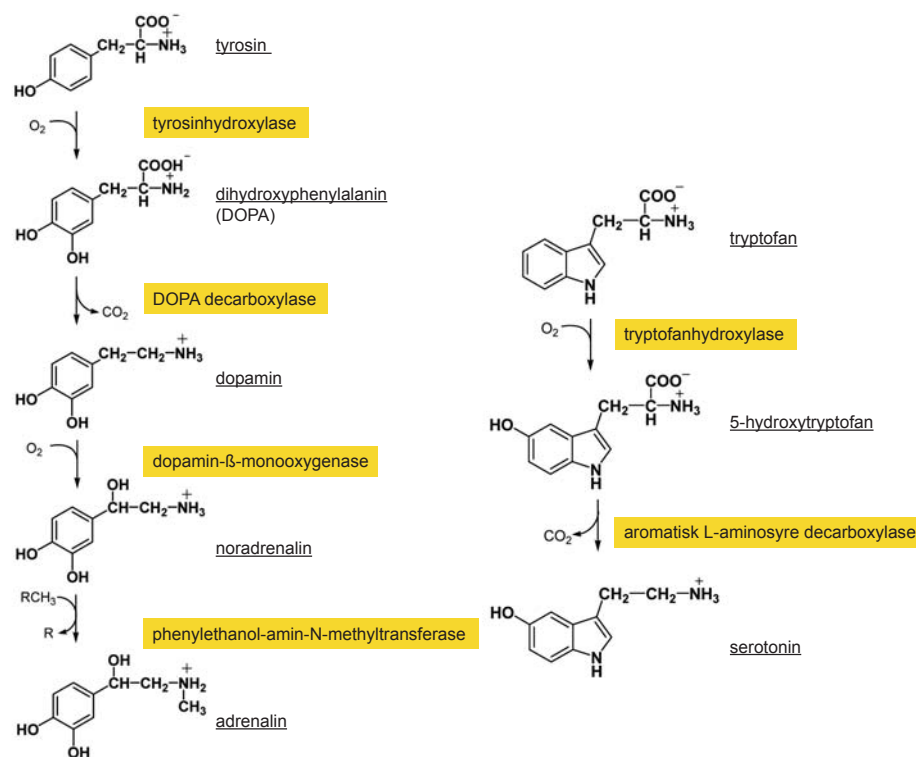
Cyklen af reaktioner vist her er en mulig reaktionsmekanisme for carbon-anhydrase. Via en histidin fraspaltes den ene proton fra vandet (trin 1), og via et hydrogenbindingsnetværk transporteres protonen ud af kløften. En hydroxylgruppe er nu bundet til zinkionen. Hydroxylgruppen angriber carbonatomet i carbondioxid (trin 2 og 3), hvorved der dannes zinkbundet hydrogencarbonat (trin 4). Herefter sker der en ligandudskiftning (trin 5), hvor vand erstatter hydrogencarbonat. Enzymet kan nu katalysere endnu en reaktion.

karrene, hvorved de berørte væv og organer kommer til at mangle oxygen. De seglformede røde blodlegemer befinder sig kortere tid i blodstrømmen end raske røde blodlegemer og er dårligere til at optage oxygen. Seglcelleanæmi medfører intense smerter og beskadigelse af organer og kan kun behandles med knoglemarvstransplantation. Sygdommen er meget udbredt i Afrika, hvilket skyldes, at personer, der er raske bærere af seglcelleanæmi, har en overlevelseshed med hensyn til malaria. Årsagen, til at disse personer i en hvis grad er resistente overfor malariaangreb, er ikke kendt.

Omdannelse af neurotransmittere

Neurotransmittere er signalstoffer, der frigives mellem de forskellige nerveceller i hjernen (neuroner). Et eksempel på en neurotransmitter er dopamin, hvis frigivelse visse steder i hjernen giver følelse af lykke. Euforiserende stoffer som kokain og amfetamin påvirker neuroner, der er i stand til at frigive dopamin, og mange neurologiske sygdomme er et resultat af forstyrrelser i funktionen af neurotransmittere. Skizofreni menes at være tæt koblet med forstyrrelser i dopaminniveauet, mens forstyrrelser i niveauet af en anden neurotransmitter, serotonin, er involveret i sygdomme som de-

Figur 16. Biosyntesen af neurotransmitterne adrenalin og serotonin



Neurotransmitteren adrenalin dannes ud fra aminosyren tyrosin. Et af trinene i biosyntesen er omdannelsen af dopamin til noradrenalin katalyseret af det kobberholdige metalloenzym dopamin-β-monooxygenase. Neurotransmitteren serotonin dannes ud fra aminosyren tryptofan, hvor metalloenzymet tryptofanhydroxylase katalyserer det hastighedsbestemmende trin fra tryptofan til 5-hydroxytryptofan. Alle stofferne i reaktionerne er understreget, og enzymerne, der katalyserer de forskellige reaktioner, er markeret med gult.



Fermenteringsanlæg til produktion af proteiner.

pression og OCD (Obsessive Compulsive Disorder), der indebærer tvangstanker og tvangshandlinger. Antidepressiv medicin, hvoraf nogle typer har fået det misvisende tillægsnavn ”lykkepiller”, påvirker ofte niveauet af serotonin i hjernen.

Flere metallozymer katalyserer dannelsen af neurotransmittere. F.eks. katalyserer metalloenzymet dopamin- β -monooxygenase, der indeholder kobber, omdannelsen af dopamin til noradrenalin, en neurotransmitter, der videre kan omdannes til adrenalin. Et eksempel på et jernholdigt metalloenzym er tryptofanhydroxylase, der katalyserer det første og hastighedsbestemmende trin i biosyntesen af serotonin (se figur 16). For at kunne udvikle bedre medicin (der er mere specifik og derved forårsager færre bivirkninger) til behandling af neurologiske sygdomme, er det vigtigt at opnå en større forståelse for kemien bagved de forskellige neurotransmitteres dannelse, lagring og nedbrydning. I denne kortlægning er det af stor betydning at have kendskab til de enzymer, der gør de forskellige reaktioner mulige.

Fremstilling og karakterisering af metalloproteiner

Metalloproteiner er blevet beskrevet i teori og ved eksempler på essentielle metalloproteiner samt sygdomme relateret til forstyrrelser i metalloproteiners funktion. I det følgende gennemgås nogle af de teknikker og metoder, der anvendes i det daglige arbejde i laboratoriet.

På nær hæmoglobin findes metalloproteiner ofte i meget små mængder, hvilket vanskeliggør studier af disse molekyler. Derfor anvendes ofte genteknologiske teknikker, da det herved er muligt at fremstille proteinerne i større mængder. Det beskrives kort, hvorledes proteiner fremstilles vha. genteknologi, og hvordan

et protein oprenses. Oprensningsprocessen skal helst give et næsten 100 % rent protein, ikke mindst hvis slutmålet er fremstilling af et lægemiddel, hvor renhed er afgørende for at minimere risikoen for bivirkninger. Et rent protein er også vigtigt, når man skal kortlægge proteinets egenskaber (karakterisering). Kun derved kan man være sikker på, at de egenskaber, man måler, stammer fra det pågældende protein og ikke fra urenheder.

Genteknologiske metoder til fremstilling af metalloproteiner

Når det er bestemt, hvilket metalloprotein man ønsker at arbejde med, skal det tilhørende gen anskaffes. Ved hjælp af molekylærbiologiske teknikker kan genet indsættes i en mikroorganisme. Ofte anvendes bakterien *E. coli*, som er forholdsvis nem at arbejde med. Når en bakterie har fået indsat det ønskede gen, er den i stand til at fremstille det tilhørende protein på samme måde, som den danner proteiner ud fra sine naturligt forekommende gener. Ved hjælp af bestemte teknikker kan bakterien ”tvinges” til at bruge det meste af sin energi på at danne det ønskede protein. Proteiner fremstillet på denne måde kaldes rekombinante proteiner. For at danne rekombinante metalloproteiner kræves det, at bakterien evner at indsætte det ønskede metalcenter, eller at det er muligt at indsætte metalcentret efter, at bakterien har fremstillet proteinet.

Kromatografisk oprensning af metalloproteiner

Ved at ødelægge celledmembranen omkring bakteriecellerne, frigives proteinet til den omgivende opløsning. Proteinets skal derefter adskilles (oprenses) fra de tusindvis af andre proteiner, som bakterien har fremstillet. Denne oprensning sker vha. en teknik kaldet kromatografi.



Celler før og efter produktion af protein opbevares ved -80°C .

Ved kromatografi kan proteiner adskilles efter deres forskellige egenskaber som størrelse eller ladning. Der findes mange forskellige kromatografiske metoder, men de involverer alle en fast fase og en væskefase. I kolonne-kromatografi er den faste fase holdt fast inde i en kolonne (et hult rør, lukket i begge ender, så den faste fase holdes på plads, mens væske og proteiner kan passere). Denne faste fase består af et materiale med forskellige egenskaber, alt efter hvilken type adskillelse man ønsker. I væskefasen findes de proteiner, der ønskes adskilt. Adskillelsen af de forskellige proteiner finder sted, når væskefasen passerer hen over eller igennem den faste fase. For at opnå et meget rent produkt, benyttes ofte en kombination af forskellige oprensningsmetoder. To meget anvendte oprensningsmetoder inden for kolonne-kromatografi er ionbytnings-kromatografi og størrelsesadskillelses-kromatografi.

Ionbytnings-kromatografi

Ionbytnings-kromatografi er baseret på reversibel interaktion (elektrostatisk vekselvirkning) mellem ladede proteiner og modsat ladede grupper bundet til den faste fase. Der er to typer adskillelse; anionbytning og kationbytning. Et protein, der indeholder mange sure aminosyrer, vil være negativt ladet ved neutral pH og kan således binde til positivt ladede grupper fra den faste fase (anionbytning). Det omvendte scenario gør sig gældende for kationer. Jo mere ladet proteint er, jo stærkere vil det binde til den faste fase. For at få proteinet frigivet fra den faste fase, tilsættes salt (NaCl) i stigende koncentration til væskefasen. Jo stærkere et protein er bundet, jo højere en saltkoncentration skal der til for at løsrive proteinet, hvorfor proteiner med forskellig ladningstæthed kan adskilles.

Størrelsesadskillelses-kromatografi

Ved størrelsesadskillelses-kromatografi adskilles proteinerne, som navnet antyder, efter deres størrelse, når væskefasen passerer gennem den faste fase. Ved denne type kromatografi er der i modsætning til ionbytnings-kromatografi ingen interaktion mellem protein og den faste fase. Den faste fase består af sfæriske partikler, der indeholder porer i varierende størrelser. De forskellige proteiner indeholdt i væskefasen diffunderer ind og ud af porerne, og

jo mindre de er, jo dybere trænger de ind i porerne. Nogle proteiner er så store, at de slet ikke kan komme ind i porerne, hvorfor de hurtigt løber ud af kolonnen. Det betyder, at jo mindre et protein er, jo længere bliver dets vej ned gennem kolonnen, hvorved adskillelsen på baggrund af størrelse sker. Først kommer store proteiner ud af kolonnen, hvorefter de proteiner, der kommer ud løbende bliver mindre og mindre i størrelse.



Kromatografisk oprensning af proteiner.

Karakterisering

Når proteiner skal karakteriseres, er det som sagt nødvendigt at have et meget rent produkt. Det er som regel også nødvendigt at have proteinet i store mængder (milligram- til gram-ska-

la) for at kunne udføre målingerne. Der er udviklet mange forskellige avancerede teknikker til karakterisering af proteiner, og i takt med at de eksisterende forfines, kommer der nye til.

Når et protein er oprenset, er det vigtigt at finde ud af, om det har den rigtige sammensætning, altså om proteinets masse og sekvens er, som man ville forvente. Det er også af stor betydning at få kendskab til metalcentrets sammensætning og oxidationstrin. Specielt er det vigtigt at opnå viden om strukturen af det protein, man er ved at karakterisere (se kapitlet "Livets kemi under lup"). Strukturen giver information om de enkelte aminosyres placering samt om metalcentrets geometri og afstandene mellem de enkelte atomer i centret. Dette kan være med til at afsløre, hvordan proteinets funktion udføres. Deltager proteinet f.eks. i katalyse, kan strukturen give en idé om, hvorledes substratet kan interagere med protein og metalcenter. Hvis metalcentret deltager i transport af elektroner, kan strukturen være med til at afsløre, hvordan elektronerne transporteres i proteinet. Proteinets redox-egenskaber kan også fastlægges ved forskellige elektrokemiske metoder.

Når et proteins egenskaber kortlægges, er det med til at give et billede af, hvordan de biokemiske reaktioner foregår, altså hvordan det pågældende molekyle virker i en given organisme. I et større perspektiv er dette med til at sige noget om, hvordan verden hænger sammen set med "kemiske briller".

Det er således vigtigt at karakterisere proteiner, ikke blot for at vide hvordan vores kemi hænger sammen, men også for at forstå sygdomme og hvordan vi kan forebygge og behandle dem. Et andet vigtigt aspekt er ud-

vikling af biomolekyler designet til at udføre specifikke funktioner. Dette kan være alt lige fra specifikke enzymer i vaskepulver til sensorer for forskellige kemiske stoffer.

Det kræver viden på mange forskellige felter at analysere og forstå samspillet mellem proteiner og metaller. Forskning i metalloproteiner tiltrækker derfor mennesker med meget forskellig baggrund og interesse inden for bl.a. biologi, bioteknologi, nanoteknologi, proteinkemi, uorganisk kemi, strukturmateriale og biofysik.

Forfattere



Civilingeniør Anne
Louise Damgaard



Ph.d. studerende Signe
Christoffersen



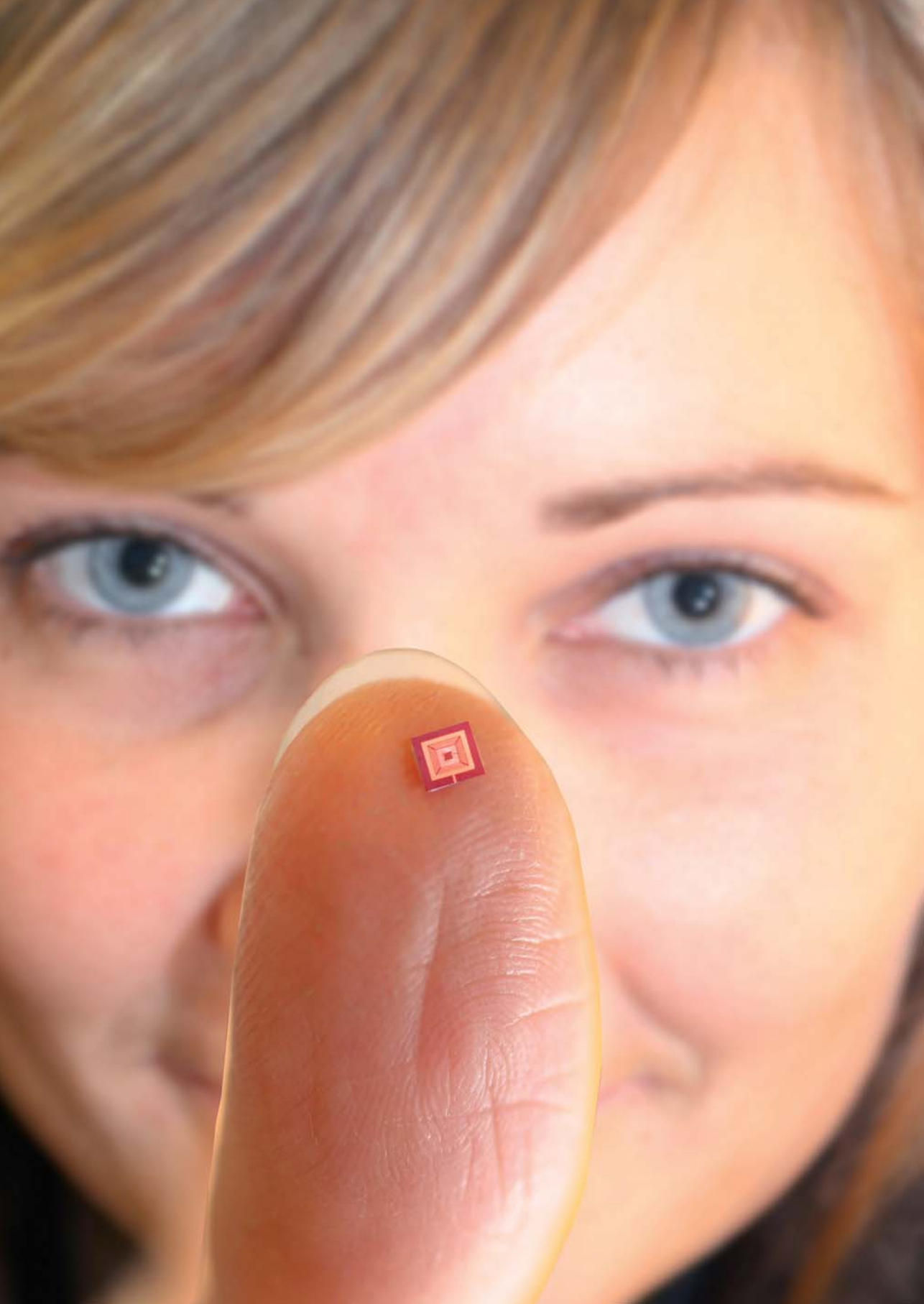
Civilingeniør-studerende
Astrid Munch



Lektor Bee Lean Ooi



Lektor Hans E. M.
Christensen



Kemi og bioteknologi på nanoskala- og enkeltmolekyleneiveau

Af eksamensprojektstuderende Palle Skovhus Jensen, ph.d. studerende Mikala Grubb, ph.d. studerende Anne Christina Welinder, forskningsadjunkt Tim Albrecht, forskningsadjunkt Allan Glargaard Hansen, forskningslektor Hainer Wackerbarth, forskningslektor Qijin Chi, forskningslektor Jingdong Zhang og professor Jens Ulstrup

Naturvidenskab og teknologi i nanometerskala tegner i stigende grad vores videnskabelige horisont og udgør en stadig større del af teknologien i vores hverdag. Nanovidenskab og -teknologi dækker hele det naturvidenskabelige spektrum fra fysik over kemi til biologi for størrelser fra 1 til 100 nm. Her går man fra det molekylære til det makroskopiske plan. 1 nm er 1/1.000.000.000 m, den omtrentlige størrelse af ét molekyle. Kemien er forudsætningen for fabrikation og forståelse af de talrige nanoskalasystemer og ved at være bindeledet mellem fysikken og biologien. I dette kapitel vil vi se nærmere på kemisk nanovidenskab *in action* og oplever, hvordan vi kan følge, se og kontrollere kemiske og biologiske systemer helt ned på det enkelte molekyles niveau.

Nanovidenskab og nanoteknologi – nogle perspektiver

Et af naturvidenskabens største mål er at kunne "se" de enkelte molekyler. Hermed vil man kunne følge forløbet af kemiske reaktioner og se biologiske makromolekyler (f.eks. proteiner og DNA) udføre deres funktion i deres naturlige biologiske miljø. Opfyldelsen af dette mål vil indlede en ny teknologisk æra. Enkeltmolekyler med bestemte relevante funktioner kan indgå i ultrasmå elektriske kredsløb, et begreb kendt som molekylær elektronik. Ved vores kontrol bliver det muligt at tænde og slukke enkeltmolekylers funktion. Sensorer til undersøgelse af giftstoffer og vira i vores blod vil kunne bruges på prøver af mikroskopisk størrelse. Med naturvidenskab i nanometer-skala er en ny verden – der engang syntes en drøm – ved at blive en realitet.

Den nye videnskab byder også på mange nye udfordringer. Kemiske, fysiske og biologiske systemer eller objekter i mikrometerskala (1000 nm eller 1/1.000.000 m) er bestemt af et kolossalt stort antal molekylers gennemsnitlige egenskaber. På nanoskalaniveau bliver udsving i molekylernes egenskaber derimod synlige, og systemernes egenskaber kommer til at afhænge af deres størrelse. Et eksempel ses i figur 1. CdSe-partiklers elektroniske egenskaber er meget forskellige, alene afhængigt af deres størrelse. Dette kommer direkte til udtryk i



Figur 1. Fluorescens i opløsninger af CdSe-partikler. Partiklernes størrelse varierer fra 2 nm (blå) til 7 nm (orange). (Gengivet med tilladelse fra Dr. Dmitri Talapin og Dr. Andrey Rogach, Hamburg Universitet)

deres spektrale egenskaber, dvs. deres farve. Man kan spørge, hvorfor det hele skal være så småt? Et nærliggende svar er, at de fysiske love antager andre former i nanoskalaområdet, og at et af naturvidenskabens formål er at udforske og klarlægge disse nye lovmæssigheder. Det gælder f.eks. den navnkundige Ohms lov, om at den elektriske spænding (V) er lig med produktet af den elektriske strøm (I) og den elektriske modstand (R), altså $V = I \cdot R$. Denne lov gælder ikke længere, når man kommer ned i nanoskala. Materialevidenskab (katalyse og byggematerialer), faststof- og overfladefysik, overfladebelægninger, fibermaterialer samt ikke mindst bioteknologi er i høj grad også drevet af nanoteknologi.

Perspektiverne er nok bedst kendt inden for elektronikken. En central komponent i elektroniske kredsløb er en transistor, en slags forstærker der øger den elektriske strøm stærkt inden for snævre spændingsområder. Jo flere transistorer i de elektroniske kredsløb, desto mere kompliceret funktion kan udøves. Figur 2, t.v. viser et eksemplar af den første danske transistor baseret på stoffet germanium, fremstillet på DTH (nu DTU) i 1957.

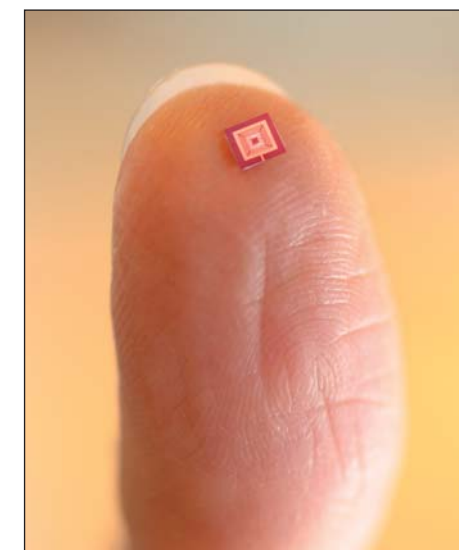


Figur 2. Transistor fra 1957 (til venstre) og en moderne chip, der kan have 40 millioner transistorer (til højre).

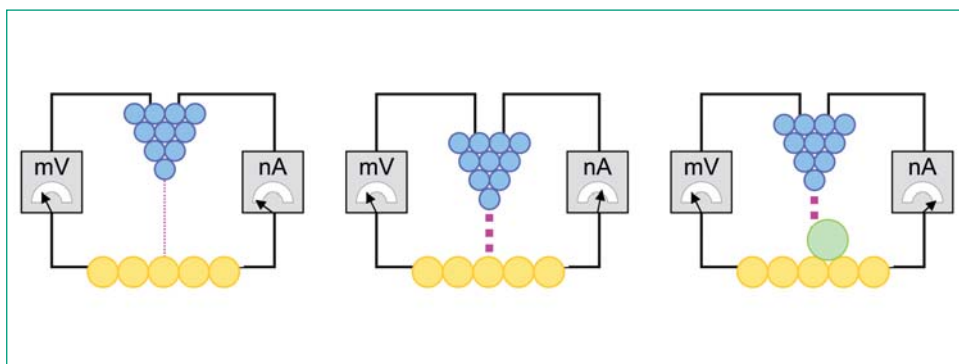
I figur 2, t.h. ses en moderne chip med 40 millioner enkelte transistorer. Hver transistor er ca. 100 nm i udstrækning og betydeligt mindre end f.eks. et rødt blodlegeme. Denne fantastiske udvikling er sket på mindre end en menneskealder, og er et afgørende grundlag for vores nuværende højteknologi. Til spørgsmålet om, hvorfor det hele skal være så småt, kan man derfor svare, at nanovidenskab med stor sandsynlighed bliver indledning til en ny teknologisk revolution, der ikke kun vil begrænses til elektronik, men udstrække sig til hele det kemiske, fysiske og biologiske univers.

De nye værktøjer – scanning tunnel og atomic force mikroskoperne

Nanoskala- og enkeltmolekylevidenskab har været afgørende betinget af fremkomsten af nye værktøjer. Proteinkemi og -fysik kombineret med genteknologi er et sådant område.



Biologiske makromolekyler som proteiner kan nærmest skræddersys, hvilket er af største betydning for den biologiske del af nanoteknologien (se kapitlet "Indblik i metalloproteiners kemi"). Andre mere fysiske og kemiske retninger er baseret på de nye mikroskopimetoder, scanning tunnel mikroskopi (STM) og atomic force mikroskopi (AFM). Betydningen af disse kan næppe overvurderes. STM og AFM har muliggjort forstørrelse af nanoteknologiens scenarier helt ned til det enkelte molekyle. STM og AFM kan også udnyttes til at flytte rundt på de enkelte molekyler, ændre deres egenskaber (f.eks. den elektriske ledningsevne), bygge større enheder af molekyler m.m. Opfindelsen af STM og AFM har betydet, at nanovidenskab og -teknologi på kun omkring 25 år er gået fra utopi til et absolut reelt og særdeles betydningsfuldt forskningsområde. Nutidens ultrahøjteknologi inden for kemi, fysik og bioteknologi, f.eks. faste overfladers fysik og kemi, katalyse, elektrokemi, elektronik og biologiske chips, er blot få eksempler herpå. Alle disse områder ville have set langt fattigere ud uden de nye STM- og AFM-teknologier. (Læs også om STM og AFM i kapitlet: "Nanoteknologi- på vej mod en ny industriel revolution").



Figur 3. Scanning tunnel mikroskopet i funktion. Tunnelstrømmen afhænger bl.a. af afstanden mellem tippet (blå) og overfladen (gul) og af det omgivende miljø, som kan være vand, luft eller vakuum. Tunnelstrømmen ændrer sig ved passage af fremmede atomer eller molekyler på overfladen.

Scanning tunnel mikroskopi

STM er baseret på molekylers elektriske ledning. Molekylerne anbringes på en overflade, og det er absolut nødvendigt, at overfladen er atomart plan. Ellers vil uregelmæssigheder i overfladen umuliggøre identifikation af molekyler. En tynd metallisk nål, tippet, føres ved hjælp af særlig følsom elektronik ned til en meget lille afstand (oftest 0,1–2 nanometer) fra overfladen. En elektrisk spænding mellem overflade og tip inducerer dernæst en elektrisk strøm (af elektroner) mellem overfladen og tippet, se figur 3.

I ultrasmå skalaer som nogle få nanometer er ikke alene metaller, men *alt* stof, elektrisk ledende. Dette er endnu et eksempel på, at de fysiske love fra den makroskopiske verden ikke længere gælder. Denne konstatering har rod i et fundamentalt fysisk begreb, den kvantemekaniske tunneffekt, hvis erkendelse er et af den tidlige kvantefysiks store resultater i 1920'erne.

Tunneffekten har en lidt filosofisk baggrund. Stof (elektroner, protoner og atomkerner) har egenskaber som både partikler og bølger. I den henseende minder stof om lys, der jo også

både kan have partikelegenskaber i form af fotoner og bølgeegenskaber i form af lysbølger. Intuitivt er en *partikel* en genstand, der fylder meget lidt, næsten som et geometrisk punkt. En *bølge* har derimod en bølgelængde af en given udstrækning og er delokaliseret i rummet. Når elektronens bølgeegenskaber kommer til udtryk, kommer elektronen til at fylde mere. I STM-regi kan elektronen fylde et par nanometer og delokaliseres derfor ud mellem overflade og tip. Disse effekter kommer kun til udtryk ved meget små skalaer. Ud over at være et glimrende eksempel på nanoverdenens særlige fysiske love har disse meget teoretiske effekter med STM også fået en utrolig udbredt, men samtidig jordnær, teknologisk anvendelse.

Den målte tunnelstrøm, i_{tunnel} , følger ofte en bemærkelsesværdigt simpel ligning:

$$i_{\text{tunnel}} = A \exp(-aB\sqrt{mE})$$

hvor A og B er konstanter. Man behøver ikke at se nærmere på konstanterne, ud over at B er en meget stor størrelse. E er en egenskab ved molekylet på overfladen, m elektronens masse og a afstanden mellem overflade og tip. I sin enkelhed fortæller ligningen os noget vigtigt:

- Da B er meget stor, er tunneffekten kun af betydning for meget små partikler (meget lille masse m) som elektroner, og for meget små afstande a . For tungere partikler og store afstande er tunnelstrømmen forsvindende lille.
- Tunnelstrømmen afhænger nøje af rummets egenskaber mellem overflade og tip, vakuum, vandig opløsning, molekyler m.v. Disse egenskaber er indeholdt i størrelsen E .

Scanning tunnel mikroskopets forstørrelse kan sammenlignes med andre mikroskopers:

Almindeligt lysmikroskop: 2-500 nm

– bestemt af lysets bølgelængde

Elektronmikroskop: 1,5-5 nm

– bestemt af elektronstrålens bølgelængde

Tunnelmikroskopet: 0,1-0,2 nm

– bestemt af det enkelte atoms størrelse

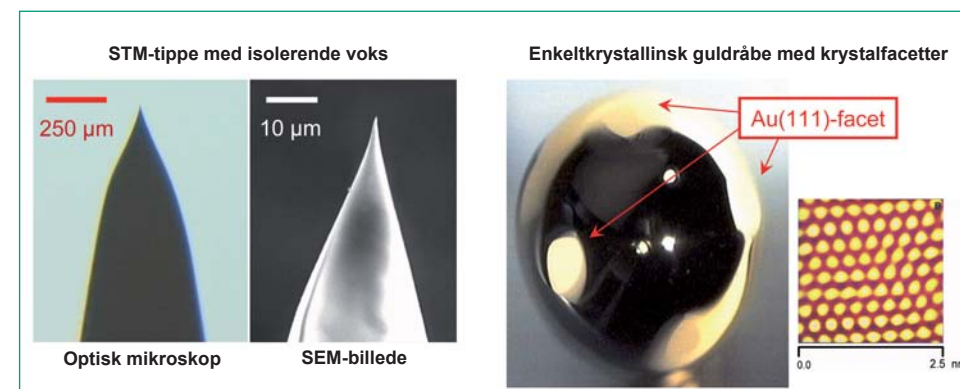
Tunnelmikroskopet indtager altså en særstilling ved sin unikke forstørrelses- og skelneevne.

Figur 4 viser til venstre en rigtig STM-tip. Den skitserede tip i figur 3 er ideelt spids, men selv-

om det ikke helt er tilfældet med rigtige STM-tippe, vil enkelte atomer på spidsen altid stikke lidt længere frem. Det er først og fremmest disse atomer, som formidler tunnelstrømmen. På gulddråben i midten ses de atomart plane (111)-facetter, og STM-billedet af (111)-facetterne (til højre) understreger det nøjagtige arrangement af guldatomerne i overfladen. Det er i sådanne næromgivelser, at molekyler og biomolekyler kan bringes til funktion med unik kontrol. Det er et utroligt resultat, at STM kan give et forstørrelsesniveau, hvor de enkelte guldatomer kan skelnes klart, og at det gælder for "rigtige" kemiske omgivelser modsat vakuum som her i 0,1 M vandig perchlorsyre.

Kemi på enkeltmolekylniveau

STM har en hidtil uset forstørrelsesgrad, der har gjort det muligt at se de enkelte molekyler, og kemikernes gamle drøm om at iagttage og manipulere med molekylerne enkeltvis er blevet til virkelighed. STM begrænser sig ikke til at se på molekyler og andre nanostrukturer. Ved at ændre på de ydre forhold kan vi også sætte molekylerne i funktion. Dette kræver meget præcis kontrol af blandt andet spænd-

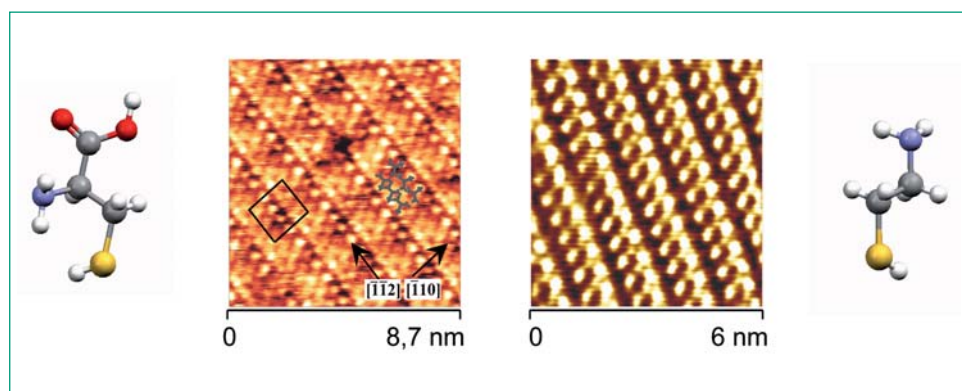


Figur 4. Til venstre en STM-tip. Den vandrette målestok viser størrelsesforholdet. Dernæst en guld-enkeltkrystal (ca. 3 mm i diameter) med krystalfacetter vist. Til højre et STM-billede af guldoverfladen på krystallen, hvor de enkelte guldatomer er synlige i vandig elektrolytopløsning. Et guldatoms diameter er 0,28 nm.

ingsforskellen mellem tip og overflade. Herved kan molekylerne bringes til at samle sig i højt organiserede strukturer på overfladen, udøve strømforstærkning som i en transistor i molekyler målestok, eller tippen kan anvendes som nanoskala-værktøj til at fremstille helt nye kunstige strukturer. Vi ser her kort på tre forskellige kemiske nanoskalasystemer fra Kemisk Instituts forskning. I næste afsnit viser vi, hvordan denne nye teknologi også har åbnet sig for den biologiske verden.

Molekylers organisation i todimensionale netværk

Præcis kontrol af faste overfladers tilstand er af største betydning for katalyse, biologisk prøveanalyse og i mange andre sammenhænge. En overflade som på figur 4 kan ændres, så den bliver f.eks. hydrofob (vandskyende) eller elektrisk ladet ved adsorption af molekyler med sådanne egenskaber. Herved bliver overfladen designet til bestemte kemiske eller biologiske processer. Med nøje spændingskontrolleret STM kan det samtidig sikres, at overfladen bibeholder en atomart plan overfladestruktur.



Figur 5. STM-billeder af monolag af aminosyren cystein (venstre) og molekylet cysteamin (højre). Molekylernes strukturer er vist ved siden af (S gul, O rød, N blå, C grå og H hvid). Den lille grå figur på billedet til venstre viser seks cysteinmolekyler, der passer med den målte overfladestruktur. Det sorte hul er et manglende molekyle. De to slags pletter i laget til højre viser cysteaminmolekyler med forskellig bældning i forhold til guldoverfladen.

Figur 5 viser to sådanne eksempler, hvor en atomart plan guldoverflade er dækket af monolag af to forskellige organiske molekyler, cystein (til venstre) og cysteamin (til højre). Overfladen er i begge tilfælde i kontakt med vandig opløsning. Molekylernes struktur er også vist. Begge molekyler indeholder svovl i form af en -SH gruppe. Molekylerne sidder fast på overfladen ved en stærk kemisk binding mellem guld og svovl. Molekylernes anden ende peger ud mod den vandige opløsning, men billedet viser, at molekylerne organiserer sig meget forskelligt. Cystein er en aminosyre med både en -NH₂ gruppe og en -COOH gruppe. I den vandige opløsning er de to grupper blevet til henholdsvis -NH₃⁺ og -COO⁻. Dette giver meget stærke elektrostatiske kræfter imellem molekylerne. Herved samler molekylerne sig i klynger hver på seks nøje organiserede molekyler, der igen er ordnet i striber hen over den nu stærkt elektrisk ladede overflade.

Cysteamin har kun den funktionelle gruppe -NH₂ (som -NH₃⁺). Molekylerne danner også her et højt organiseret monolag, nu med kun to molekyler i hver klynge. De to lyse pletter i hver af klyngerne skyldes de to molekyler,

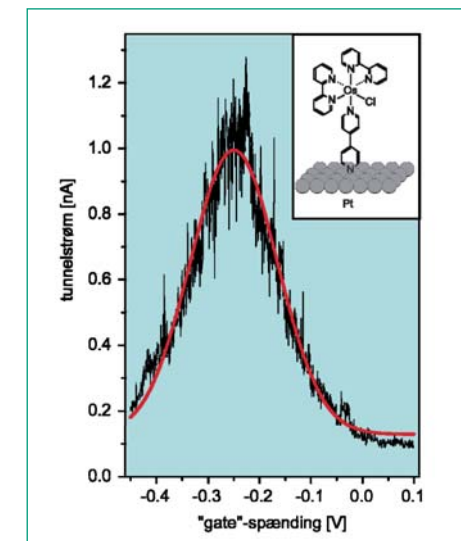
helt præcist er det -NH₃⁺-gruppens position. Den lille forskel i lysstyrke i de to pletter indikerer en lidt svagere og en lidt stærkere tunnelstrøm. Det skyldes, at STM-tippen registrerer de nærmeste atomer stærkest. Den lyseste plet forårsages derfor af et molekyle i mere oprejst stilling med -NH₃⁺-gruppen tættest på tippen, mens den svagere plet kommer fra et molekyle i en mere hældende stilling med -NH₃⁺-gruppen længere fra tippen.

Figuren viser således STM-teknologiens enestående forstørrelse og den utrolige detaljegråd i overfladens kortlægning. Samtidig viser billeder som på figur 5 de umiddelbare molekulære næromgivelser, for eksempel for enzym- og DNA-funktion, hvor overfladen kan designes til bedst mulig biologisk katalyse, biosensor, screening og andre funktioner.

Elektroniske komponenter på molekylært niveau – den molekulære transistor

På figur 2 ses, at transistorer fra år 1957 har tre ben. Det er tre ledninger til et elektrisk kredsløb. De kaldes source (kilde), drain (dræn) og gate (port). En spændingsforskel mellem source og drain driver elektrisk strøm gennem transistoren. Det tredje ben er forbindelse til endnu en elektrisk spænding kaldet gate-spændingen. Gate'n kan åbne eller lukke for strømmen gennem transistoren som en slags port. Transistorens forstærkning er netop den strømforøgelse, der vindes ved at åbne gate'n. I nutidens integrerede kredsløb er teknologiske bestræbelser gået i retning af at gøre et sådant 3-elektrodesystem stadig mindre. En spændende ny opdagelse er, at STM også kan udvise 3-elektrode-forstærkning ligesom transistoren, men i meget mindre målestok, helt nede på det enkelte molekyles niveau (figur 6). Perspektiverne heri er store, idet de åbner mulighed for at ét eneste molekyle nu kan

bringes til at fungere som en transistor eller forstærker.

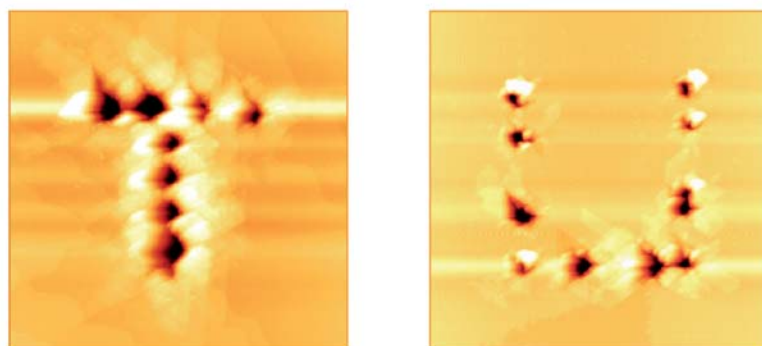


Figur 6. Molekylær transistor. Osmiumkomplekset på den helt plane guld- eller platinoverflade er vist øverst til højre. Strøm-(gate)spændingskurven svarer til en transistors såkaldte spændingskarakteristika. Forholdet mellem strømmen i maksimumspunktet og ved kurvens fod er transistorens forstærkning og har en værdi på ca. 50. Bemærk strømskalaen – mindre en én nano.Ampère (1 / 1.000.000.000 Ampère). Disse ganske små strømme kan måles med stor præcision og stammer fra et enkelt eller nogle ganske få molekyler.

Molekylet i figuren er en koordinationskemisk forbindelse af metallet osmium (Os). Netop Os-komplekser er velegnede til sådanne funktioner, og danner ordnede monolag på atomart plane guld- og platinoverflader på samme måde som cystein og cysteamin (figur 5). Ved at udvide STM-teknologien med en tredje elektrode kan et elektrisk kredsløb analogt med transistorens opbygges. Overflade og tip svarer til transistorens source og drain, og den tredje elektrode til transistorens gate. Når spændingen mellem den tredje elektrode og overfladen ændres, opnås en forstærkereffekt

som transistorens. Det er vist på figur 6, hvor en kraftig tunnelstrømsforøgelse i et snævert spændingsområde ses.

Forholdet mellem strømmens maksimum og strømmen ved foden af signalet kan tages som mål for transistorens forstærkning. Det bemærkelsesværdige er, at strømsignalet her stammer fra ét enkelt eller nogle få molekyler. Hvor en virksomhed som Intels mindste transistorer er omkring 100 nm, har vi altså nu transistorfunktion i Os-kompleksets størrelse, d.v.s. 1-2 nm. Den fysiske årsag til effekten ligger i Os-kompleksernes specielle egenskaber. Elektronerne løber ikke blot igennem komplekserne, men flytter sig ved skiftevis at oxidere og reducere komplekserne, og disse fungerer derved som en slags elektroniske relæer. Sådanne opdagelser er spændende eksempler på at tværgående videnskabelige landvindinger fra kemi, fysik og elektronik har ført til helt nye nanoteknologiske arbejdsprincipper. Andre nye skridt vil være at sammenbygge sådanne molekyllærelektroniske komponenter i egentlige elektriske kredsløb i nanostørrelse.



Figur 7. Bogstaverne T og U graveret med nanobuller i en guldoverflade. Hullernes indre (mørkere) og ydre struktur (lysere) kan skelnes. En del af hullerne er trekantede og følger guldatomernes arrangement i overfladens krystalgitter.

Gravering og fræsning i nanometerskala

Figur 7 viser et tredje eksempel på anvendt nanovidenskab baseret på STM. Ved en bestemt elektrokemisk spænding omarrangerer overfladeatomerne i en atomart plan guldoverflade sig og er således meget bevægelige. Hvis tippet føres ned til en ganske lille afstand fra overfladen omkring denne spænding, og der påføres en ganske lille spændingsforskel, vil løse guldatomer hæfte sig på tippet. Derved dannes et hul i overfladen som er 1-2 atomlag dybt. Hullerne består af et indre ca. 5 nm bredt dybere hul omgivet af et ydre 20-30 nm fladere område. Hullerne er robuste, og der kan tegnes mønstre eller bogstaver. De ydre huller er trekantede eller ovale, og de dybere indre huller har omtrent samme størrelse som proteinmolekyler. Huller som på figur 7 kunne derfor anvendes som centre for et nyt koncept, "enkeltmolekyle flerfunktionelle enzymsensorer". Heri kan forskellige enzymer eller DNA-molekyler fasthæftes i hver sit hul og flere slags biologisk screening gennemføres samtidigt.

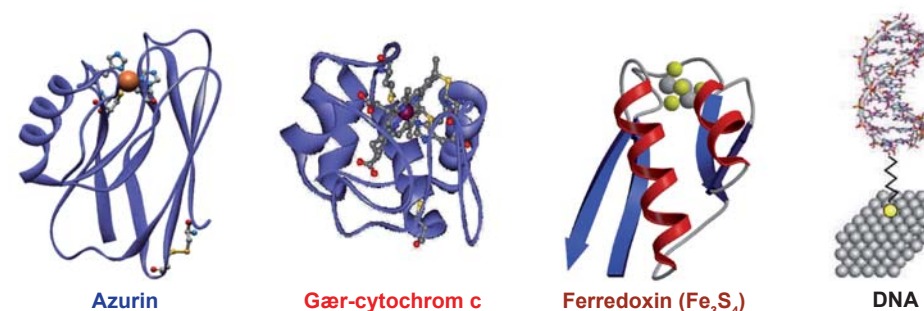


Artiklens forfattere er fra venstre forrest forskningsleder Jingdong Zhang, ph.d. studerende Mikala Grubb og ph.d. studerende Anne Christina Welinder. Bagerst fra venstre: forskningslektor Hainer Wackerbarth, professor Jens Ulstrup, eksamensprojektstuderende Palle Skovhus Jensen, forskningsleder Qijin Chi og forskningsadjunkt Tim Albrecht (siddende). Forskningsadjunkt Allan Glargaard mangler på billedet.

Biokemi og bioteknologi i nanoskala – mod fremtidens enzymsensorer og DNA-chips

I kapitlerne "Indblik i metalloproteiners kemi" og "Livets kemi under lup" blev de biologiske makromolekyler proteiner og DNA introduceret. De molekyler, vi her har set på indtil nu, har molekulmasser fra omkring 100 til ca. 1000 g/mol. Proteiner og DNA er store og komplekse med molmasser på oftest 1.000-500.000 g/mol. Proteiner er opbygget af lange kæder

af aminosyrer, der foldes i meget raffinerede tredimensionale strukturer. Det mest iøjnefaldende træk ved DNA er dets opbygning af basepar organiseret som en slags oprejste dominobrikker, der tilsammen danner en dobbeltspiralstruktur. Proteiner udgør en langt større del af biologien end DNA, men proteinerne dannes ud fra DNA (se "Indblik i metalloproteiners kemi"). Her omtales proteiner i relation til biologisk nanoteknologi.



Figur 8. Strukturerne af proteinerne azurin, gær-cytochrom c og ferredoxin samt et kort stykke DNA bundet til en metaloverflade. Metalatomerne i proteinerne er vist som de større kugler og aminosyrekæderne som bånd.

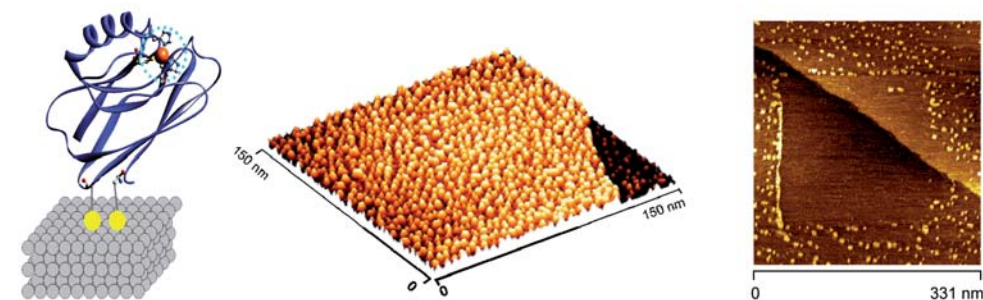
Figur 8 viser nogle proteiner og et kort stykke af et DNA-molekyle bundet til en metaloverflade. Disse molekyler har været i fokus i Kemisk Instituts nanoteknologiske forskning. Som nævnt består proteinerne af lange, sammenfoldede kæder af aminosyrer. Figurerne viser ikke detaljerne i foldningen, men alene de overordnede tredimensionale strukturer. Fælles for proteinerne er desuden, at de indeholder metaller, i disse tilfælde enten jern eller kobber. De biologiske spormetaller giver proteinerne nogle ganske særlige egenskaber af livsvigtig betydning. Metallerne gør desuden proteinerne til en farverig skare med røde, gule, grønne og blå nuancer, hvilket afspejles i deres navne (azurin efter azurblå og chrom betyder farve på græsk). Endelig er det metallerne, der rummer nye perspektiver for metalloproteiner i relation til den biologiske nanoteknologi. I DNA-strukturen genkendes den helt anderledes opbygning med baseparrene organiseret som dominobrikker. På figuren er blot vist ti, men i virkelighedens DNA er der over 100.000 brikker. Det lille DNA-molekyle er fremstillet som bundet til en guldoverflade for at illustrere det nanoteknologiske perspektiv.

I naturen varetager de store komplicerede molekyler som proteiner og DNA komplicerede funktioner, hvor kemiske processer skal forløbe i ganske bestemte rækkefølger, påvirke hinanden gensidigt osv. I mange tilfælde kan den særlige funktion erkendes hos det enkelte proteinmolekyle. Da proteinmolekylerne samtidigt har en størrelse på 3-10 nm, kommer de til at fremstå som noget af det mest raffinerede enkeltmolekyle-nanomaskineri, man kan forestille sig. Sådanne molekyler er naturens egen fine biologiske nanoteknologi. Derfor er det forståeligt, at store og meget præcist sammensatte molekyler er påkrævet.

Eksempler på biologisk nanovidenskab er flerkartede. Muskelsammentrækning er eksempel på mekanisk funktion. Når en calciumion bindes til proteinet troponin, undergår proteinet en voldsom strukturændring, der igen påvirker andre proteiner til samlet mekanisk muskelfunktion. Et andet eksempel er de kanaler, der leder molekyler og ioner ind og ud gennem de biologiske cellemembraner. Denne transport er helt vital for cellen. Transporten kontrolleres blandt andet ved binding af calciumioner eller andre molekyler til store proteiner i cellens membran. Ved binding åbnes en kanal for stoftransport, og denne lukkes igen, når de bundne molekyler forlader kanalproteinet. Herved kommer proteinkanalen til at minde om den molekyllære transistor, der tidligere blev beskrevet.

Lige som i vores almindelige samfund om sættes energi i den biologiske celle som i en slags minisamfund. Cellens vigtigste energiom sætning er at flytte elektrisk ladning (strøm) fra et sted til et andet. I den biologiske celles minisamfund sker det ved flytning af enkelte elektroner fra et molekyle til et andet. Dette kan foregå på kontrolleret vis, i den rigtige rækkefølge og uden kortslutning fordi naturen betjener sig af store komplicerede molekyler, selv om den enkelte ladningsflytningsproces er ganske enkel. Tilstedeværelse af metaller der kan oxideres og reduceres er en afgørende forudsætning. Proteinerne i figur 8 hører alle til denne ladningsoverførende kategori.

Det er en ny opdagelse, at de ladningsoverførende metalloproteiner kan være kernen i biologisk nanoskala- og enkeltmolekyleteknologi, på lignende måde som for eksempel den Os-baserede molekyllære transistor. Det fortæller os samtidigt, at de biologiske molekyllers strømførende funktion er baseret på samme kvantemekaniske tunneleffekt som selve STM-fænomenet.



Figur 9. Strukturskitse af kobberproteinet azurin bundet til en atomart plan overflade (venstre) og STM-billede (midten) af azurinmolekyler på en guldoverflade målt i vandig opløsning. Til højre et STM-billede af cytochrom c-molekyler på en guldoverflade, hvor man har skubbet molekylerne i midten ud til siden med STM-tippen.

Figur 9 viser STM-billeder af elektrontransport-proteinerne azurin (kobberprotein) og cytochrom c (jernprotein) adsorberet på guldoverflader. De lyse strukturer svarer igen til enkelte molekyler. I nogle tilfælde er det nødvendigt at sætte proteinerne på et monolag oven på guldoverfladen (som vist i figur 5). Disse blandede organiske og vandige omgivelser minder tilsyneladende mere om de naturlige biologiske omgivelser og sikrer bedre stabilitet af proteinerne. I STM-billedet med cytochrom c (til højre) ses et område i midten helt uden molekyler og en større tæthed af molekyler til venstre herfor. Det viser, at molekylerne også kan skræbes til side med STM-tippen. Stregen tværs gennem billedet skyldes, at guldoverfladen ikke er helt plan; i den øvre trekant er overfladen ét atomlag højere end i det nedre område.

Billederne viser, at nogle af biologiens vigtigste molekyler, proteinerne, er elektrisk ledende, når vi kommer ned i en lille skala, svarende til de enkelte molekyllers størrelse. Det samme gælder DNA. I denne ultrahøje forstørrelse kommer nye egenskaber ved molekylerne til udtryk, her deres evne til elektrisk ledning som følger nanoverdenens fysiske love. Man kan nu sende strøm igennem biomolekyler, uden at de ødelægges, og det har nogle meget vigtige

praktiske perspektiver. De strømførende egenskaber hos biomolekylerne afhænger ikke alene af påtrykte spændingsforskelle, men også af molekyllernes kemiske omgivelser og deres almindelige fysiske tilstand. Proteiner har for eksempel også enzymfunktion i et utal af livsvigtige biologiske processer og processer af stor miljømæssig og medicinsk betydning (se artiklen "Indblik i metalloproteiners kemi"). DNA-molekyllers strømførende egenskaber afhænger af om molekylerne er på den komplette dobbeltstrengsform (figur 8), eller på enkeltstrengsform. Molekyllernes strømførende egenskaber, og dermed STM-billedernes udseende, er bestemt af alle disse faktorer. Dette vil kunne udnyttes i den nære fremtids bioteknologi, hvor enzymmolekyler i direkte aktion eller DNA-enkeltstrengsmolekyllers omdannelse til dobbeltstrengsform vil kunne iagttages. Det vil igen betyde, at biologiske organismers tilstande vil kunne overvåges med en præcision helt nede på det enkelte molekyllens niveau.

Perspektiver

Teknologi fra mikro- til nanoskala bliver utvivlsomt morgendagens gennembrud, der også vil sammenbinde forskningsresultater fra fysik, kemi og biologi. Udvikling af basal videnskab og forståelse af nye fysiske og kemiske love i

nanoskala er en helt afgørende forudsætning for dette gennembrud. Der er også miljømæssige og etiske perspektiver af nanoteknologien, og også her indtager kemi en særstilling. Nanostrukturer eller komponenter skal udtænkes og fabrikeres ved kemiske metoder. Det samme gælder processer til kemisk litografi, hvor elektroniske integrerede kredsløb af ultrasmå elektroniske komponenter samles. Ligeledes har

de biologiske chips, hvor proteiner og DNA registrerer biologiske organismers raske, syge, forurenede eller inficerede tilstand, en klar kemisk forudsætning. Kemi og bioteknologi på nanoskala- og enkeltmolekylenniveau vil utvivlsomt blive nogle af de mest spændende forskningsmæssige nøgleområder i disse nye kemiske horisonter

Forfattere



Eksamensprojektstuderende Palle Skovhus Jensen



Ph.d. studerende Mikala Grubb



Ph.d. studerende Anne Christina Welinder



Forskningsadjunkt Tim Albrecht



Forskningsadjunkt Allan Glargaard Hansen



Forskningslektor Hainer Wackerbarth



Forskningslektor Jingdong Zhang



Forskningslektor Qijin Chi



Professor Jens Ulstrup

Brint og brændselsceller

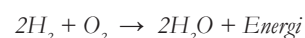


Vores energisystemer er i dag helt overvejende baseret på fossile brændsler som olie, gas og kul. Der er langt fra enighed om, hvor længe reservevarer, men der er nok ingen, som forestiller sig, at disse resurser varer evigt. Mere og mere peger desuden i retning af, at global opvarmning og drivhuseffekt for en stor del er en konsekvens af menneskets aktiviteter, primært vores udledning af CO₂. Vi har altså al mulig grund til at se os om efter nye og mere bæredygtige energiteknologier. Et fremtidigt energisystem kan være sammensat af mange forskellige komponenter, men en hjørnesten bliver sandsynligvis brændselscellen, der kan producere strøm uden anden udledning end vand.

Hvad er en brændselscelle?

En brændselscelle er en elektrokemisk energiomsætter, der direkte omdanner kemisk energi i et brændsel til elektrisk energi i en ledning. En brændselscelle arbejder i princippet som et batteri, men i modsætning til et batteri løber den ikke tør for energi, og den skal derfor ikke genoplades. Dette er muligt, fordi brændselscellen konstant tilføres brændsel og forbrændingsluft. Den minder således om et kraftværk eller om motoren i en bil. En fordel ved brændselscellen er, at man opnår en større virkningsgrad end ved andre teknologier, altså at tabet ved omsætningen er mindre.

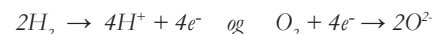
I dag findes mange typer af brændselsceller, og fælles for dem alle er, at de virker bedst med gassen hydrogen (brint) som brændsel. Nogle typer kan tillige omsætte forskellige alkoholer eller kulbrinter. Hvis brændslet er ren hydrogen bliver det eneste udledningsprodukt rent vand, da den overordnede proces er, at hydrogen (H₂) reagerer med luftens oxygen (O₂) og danner vand:



Ved processen frigøres energi i form af elek-

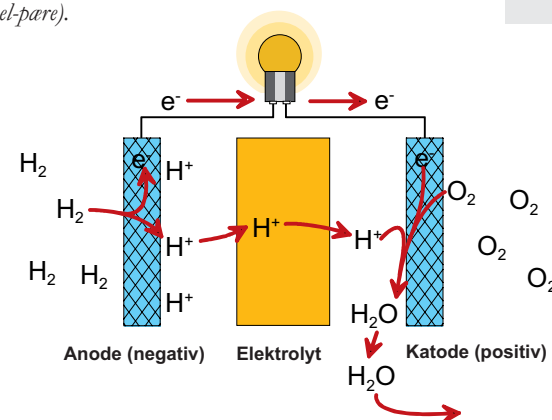
trisk strøm og varme. Hydrogen kan også brændes af med en farveløs flamme, men konsekvensen bliver, at al energien omdannes til varme. Hvis cellen drives af carbonholdige brændsler som alkohol eller kulbrinter, dannes også CO₂.

Når brændsler forbrændes, sker en oxidation ved hjælp af luftens oxygen. Oxygen modtager elektroner fra brændslet. Hvis brændslet er hydrogen, afgiver hydrogenatomerne én elektron hver og danner én positiv ion, H⁺. Denne ion betegnes en proton, da et hydrogenatom i al sin enkelthed består af en proton (kernen) samt en enkelt elektron. I praksis optræder hydrogen som et molekyle, nemlig H₂, og der afgives således to elektroner, og der dannes to protoner. Oxygenatomet modtager to elektroner, og da luftens oxygenmolekyler hver består af to atomer, kan det altså modtage fire elektroner. Den samlede proces bliver som beskrevet ovenfor, da hydrogen- og oxidationer tilsammen danner vand. Ved simpel forbrænding udvikles kun varme, så hvis den elektriske energi skal udvindes, må de enkelte elektronprocesser adskilles:



Dette opnås ved at lade reaktionerne foregå på hver sin elektrode, der så samtidig kan opsamle strømmen. Figur 1 viser de forskellige molekyler, ioner og elektroners vej gennem brændselscellen. Mellem elektroderne er indskudt en elektrolyt, der er nødvendig i alle elektrokemiske celler af hensyn til ladningsbalancen. Der dannes positive ioner på anoden, og hvis disse ikke ledes væk, vil der øjeblikkeligt opbygges et elektrisk potential (spænding), der modvirker dannelse af flere ioner, og processen vil standse. Elektrolytten er ionledende, hvilket vil sige, at ioner kan bevæge sig igennem. Samtidig må den være isolerende for elektroner, da cellen ellers ville kortslutte. Brændselsceller kan fremstilles med protonledende eller oxidledende elektrolytter. På figur 1 er udgangspunktet en celle med en protonledende elektrolyt. Hvis elektrolytten var oxidledende, ville vandet dannes ved anoden, da hydrogen og oxygen i så tilfælde mødes der.

Figur 1. Principskitse for reaktioner og massestrømme i en brændselscelle med en protonledende elektrolyt. Fra venstre kommer H₂ ind, oxideres til H⁺ (afgiver elektroner til elektroden), transporteres gennem elektrolytten og reagerer med O₂, der samtidig modtager elektroner fra elektroden. Reaktionsproduktet er vand. Elektronerne bevæger sig i det ydre elektriske kredsløb, hvor den elektriske energi afleveres (her i en el-pære).



Brændselscellens historie

Udviklingen af brændselsceller går mere end 160 år tilbage i tiden, til Sir William R. Groves opdagelse i 1839. Den tekniske udvikling af brændselsceller startede derimod først for alvor kort tid efter 2. Verdenskrigs afslutning, hvor F.T. Bacon fra Cambridge University udviklede højtryksceller. Efterfølgende blev alkaliske- og polymerbrændselsceller udviklet i forbindelse med USA's rumprogrammer Gemini og Apollo. I 1970'erne skete der en vigtig udvikling inden for fosforsyrebrændselsceller, og udviklingen af de to højtemperaturbrændselsceller carbonat- og fastoxidbrændselscellen blev intensiveret med henblik på brug i kraftværker. Udviklingen af Polymerbrændselsceller tog fart i 1980'erne, og på grund af forbedret ydelse samt drastisk reduceret pris og vægt blev bilfirmaer over hele verden særdeles interesserede i brændselsceller som et alternativ til de traditionelle forbrændingsmotorer i biler. Den vigtigste forskel på de forskellige celletyper er elektrolytten. Den skal som nævnt være ionledende – en egenskab, der findes hos en række væsker og faste stoffer. Elektrolytten lægger derfor navn til cellen (se tabel 1), og elektroder og andet er tilpasset elektrolytten.

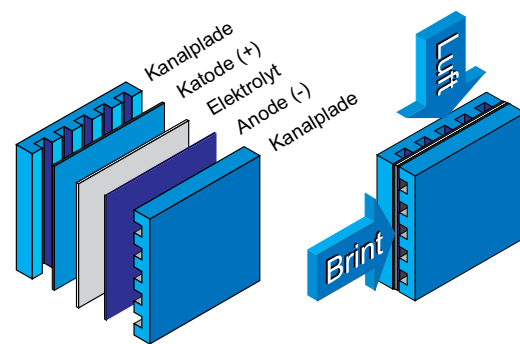
Opbygning af en brændselscelle

En brændselscelle er opbygget omkring elektrolytten. På hver side er elektroderne anbragt i direkte kontakt med elektrolytten, så de dannede ioner let kan ledes over til den modsatte elektrode. Elektroderne har en højt specialiseret struktur. På siden, der er i kontakt med elektrolytten, er pålagt et katalysatorlag. En katalysator får en kemisk proces til at forløbe lettere og hurtigere, uden at katalysatoren selv forbruges. Eksempelvis letter katalysatoren i en moderne bils udstødning omdannelsen af forurenende stoffer til mindre skadelige stoffer.

Katalysatoren i en brændselscelle skal ligeledes ”smøre” processen, så omsætningen bliver stor, og energitabene samtidig bliver mindst mulige. Metallet platin har gode katalytiske egenskaber og anvendes meget i brændselsceller. Platin er kostbart, men da det er tilstrækkeligt med et tyndt lag af ultrafine partikler (nanopartikler), kan forbruget begrænses, og platinkatalysatoren er således ikke den dyreste del af brændselscellen. Forbruget af platin (Pt) er dalet markant siden Gemini rumprogrammet i 1960’erne, hvor der blev anvendt 4 mg Pt pr. cm² elektrode. I dag bruges der typisk kun 0,5 mg Pt pr. cm² for katoden og 0,15 mg Pt pr. cm² for anoden. Til en brændselscelle på 50 kW (svarende til motoren i en lille bil) skal der således i alt anvendes ca. 35 g platin.

Resten af elektroden er fremstillet af porøst materiale, så gasserne let kan strømme ind til katalysatoren, hvor processen foregår. Elektroden skal være elektrisk ledende, da den samtidig fungerer som strømsamler. I selve brændselscellen består enheden af elektrolytten og de to elektroder. Denne sandwich fremstilles ofte som en samlet enhed, der ikke kan skilles ad. I polymerbrændselsceller, hvor elektrolytten er en polymer, kaldes den en MEA (efter engelsk: Membrane Electrode Assembly). Gasserne tilføres og fordeles over elektroden

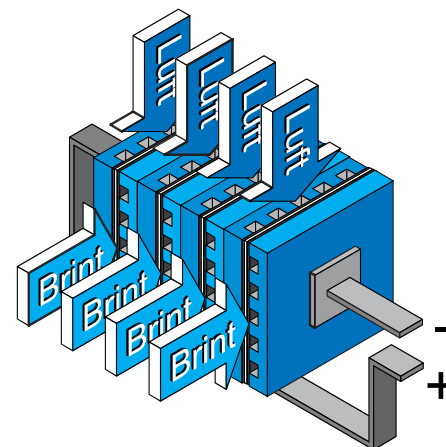
ved hjælp af gaskanaler i en særlig plade, der ligeledes er elektrisk ledende. Gaskanalernes dimensioner og fordeling på disse plader har stor betydning for gastilførslen og dermed cellens funktion. Figur 2 viser en typisk fysisk opbygning af en enkelt brændselscelle. Pakninger til forsegling af cellen er ikke vist på figuren, men disse har stor betydning i praksis, da de forhindrer hydrogen og luft i at blandes (blandes hydrogen og luft i det rigtige forhold dannes den meget eksplosive knaldgas). Det er både af hensyn til sikkerheden, at blanding ikke må forekomme, og fordi selv små interne lækager (cross over) resulterer i lavere celledspænding og dermed lavere ydelse.



Figur 2. Opgbygning af den enkelte brændselscelle. Elektroderne (anoden og katoden) er adskilt af elektrolytten. Uden på sidder kanalpladerne, der har til formål at lede brint og luft (hvor ilten findes i) til elektrodeoverfladerne. Elektroderne er porøse, så gasserne kan trænge ind, og det dannede vand kan trænge ud.

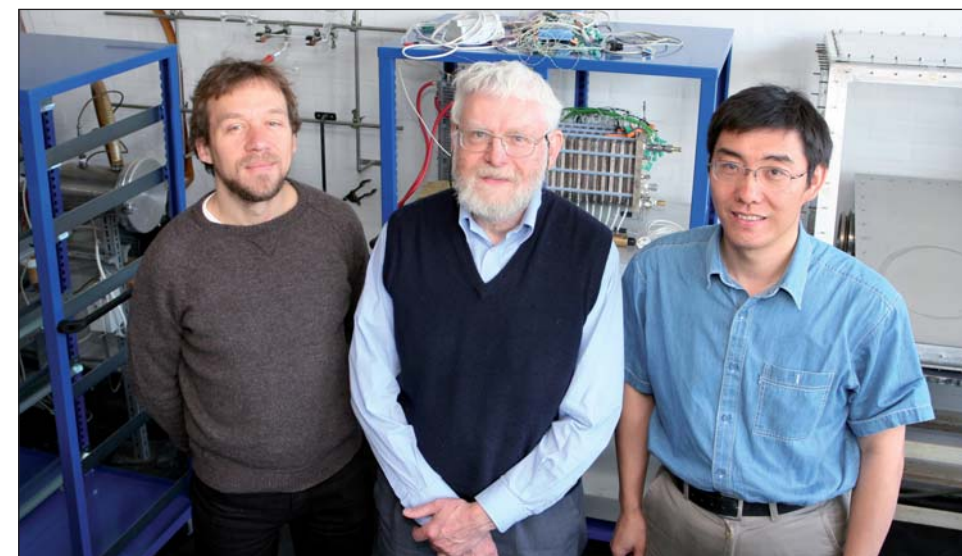
Spændingen på en enkelt brændselscelle er typisk på 0,6 – 0,7 volt, lige tilstrækkeligt til at få en elektrisk pære til at lyse. Normalt anbringes mange celler i en serie, så der kan opnås højere spændinger. En sådan serie kaldes en stak, der ud over en brugbar spænding også giver en meget kompakt opbygning. Hvis en brændselscellestak eksempelvis skal anvendes i en bil, er der høje krav til både vægt og volumen. Det er i dag muligt at fremstille stakke, der fylder

mindre end 1 liter pr. kW effekt. Det vil altså sige, at en brændselscelle til en lille bil (ca 50 kW) kan fremstilles, så den fylder mindre end 50 liter. Figur 3 viser skematisk stakning af celler som den i figur 2.



Figur 3. Flere celler forbindes i serie til en stak. Herved opnås en kompakt opbygning, og spændingen øges fra ca. 0,7 V til summen af de enkelte celledspænding. I praksis skal der desuden tilføjes gasmanifolder (fælles forsyningskanaler) og kanaler til kølevæske, så temperaturen kan kontrolleres.

Det nævnes ofte, at brændselsceller kan fungere uden bevægelige dele, men selve stakken kan dog ikke fungere helt alene. Luften skal blæses igennem, brændseltilførslen styres, og et eventuelt kølemedie skal cirkuleres. Nogle polymerbrændselsceller må have luften befugtet for at forhindre elektrolytten i at tørre ud. Dertil kommer det elektroniske kontrolsystem, der styrer og koordinerer de enkelte funktioner. Systemet uden om celledstakken kaldes *balance of plant*, og det er ligesom cellerne højt specialiseret. Det er eksempelvis afgørende, at pumper og blæsere ikke forbruger en stor del af den producerede strøm, og faktisk er det ved optimering muligt at begrænse dette eget-forbrug til mindre end 5 % af produktionen. Der findes en række hovedtyper af brændselsceller, og de klassificeres efter den anvendte elektrolyt. Elektrolytterne kan være syrer, baser, smeltede salte, specialpolymerer eller faste keramiske materialer. Tabel 1 viser i oversigtsform de vigtigste typer med angivelse af respektive arbejdstemperaturer og mulige brændsler. Af tabellen ses, at celler, der arbejder ved høje temperaturer, kan omsætte flere typer af brændsler.



Artiklens forfattere. Fra venstre lektor Jens Oluf Jensen, professor Niels Bjerrum og lektor Qingfeng Li.

Celletype	Elektrolyt	Driftstemperatur	Brændsel
Alkalisk brændselscelle (AFC)	Vandig kaliumhydroxid	20-100°C	Hydrogen
Polymer-brændselscelle (PEMFC)	Protonledende polymer	20-200°C	Hydrogen, methanol
Phosphorsyre-brændselscelle (PAFC)	Phosphorsyre	200°C	Hydrogen, methanol
Smeltet carbonat-brændselscelle (MCFC)	Smeltede carbonatsalte	650°C	Hydrogen, alkoholer, kulbrinter
Fastoxid-brændselscelle (SOFC)	Itionledende keramik	800-1000°C	Hydrogen, alkoholer, kulbrinter

AFC = Alkaline Fuel Cell, PEMFC = Proton Exchange Membrane Fuel Cell, PAFC = Phosphoric Acid Fuel Cell, MCFC = Molten Carbonate Fuel Cell og SOFC = Solid Oxide Fuel Cell.

Tabel 1. De vigtigste 5 typer af brændselsceller. Under navnene er deres forkortelser angivet i parentes.

Hvorfor skal vi have brændselsceller?

Forbrændingsmotorer og brændselsceller

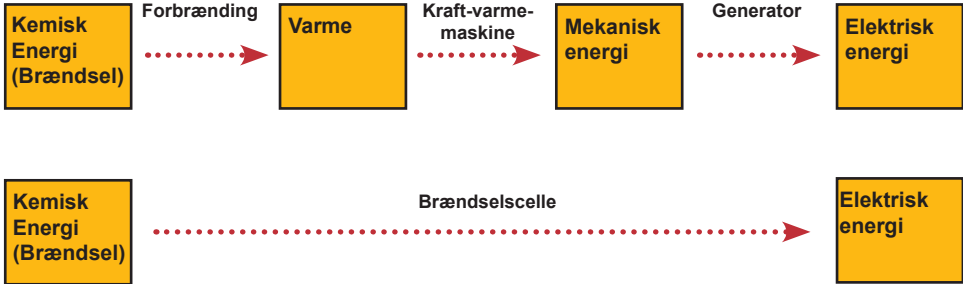
En varmekraftmaskine er en nødvendig del af konventionel fremstilling af elektricitet fra et brændsel. En forbrændingsmotor kører for eksempel på hurtige forbrændinger ved høj temperatur. Dette er et resultat af den kemiske energi, der frigøres ved afbrændingen af brændslet med oxygen fra luften. Motoren modtager varme ved høj temperatur (T_1), udnytter noget af varmen til at lave mekanisk energi og afleverer resten ved en lavere temperatur (T_2). En varmekraftmaskine kan ikke omdanne al den tilførte varme til mekanisk energi. Den teoretisk maximale energibrokdel,

der kan udnyttes, afhænger af indgangstemperaturen og udgangstemperaturen:

$$\text{Effektivitet} = (T_1 - T_2) / T_1, \text{ hvor } T_1 \text{ og } T_2$$

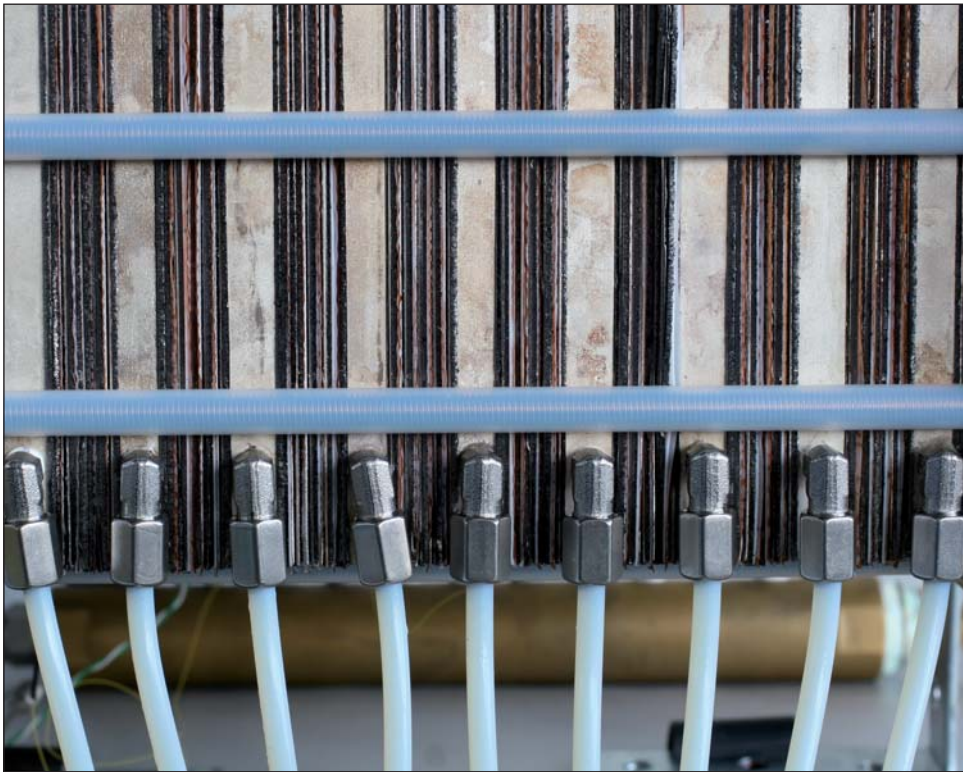
er absolutte temperaturer i grader Kelvin (processen kaldes også Carnot's-cyklus efter den franske ingeniør Carnot, som beskrev den i 1823). Denne ligning gælder for alle varmekraftmaskiner, for eksempel bilmotorer og kraftværker, og er den højst opnåelige omdannelse. I virkelighedens verden er der altid store tab, så den reelle effektivitet bliver langt mindre.

Batterier og brændselsceller er elektrokemiske systemer, som omdanner kemisk energi direkte til elektrisk energi. Denne proces involverer ikke mekanisk energi og er ikke underlagt begrænsningerne i Carnot-cyklen. Derfor kan man opnå høj effektivitet selv ved lave temperaturer (figur 4).

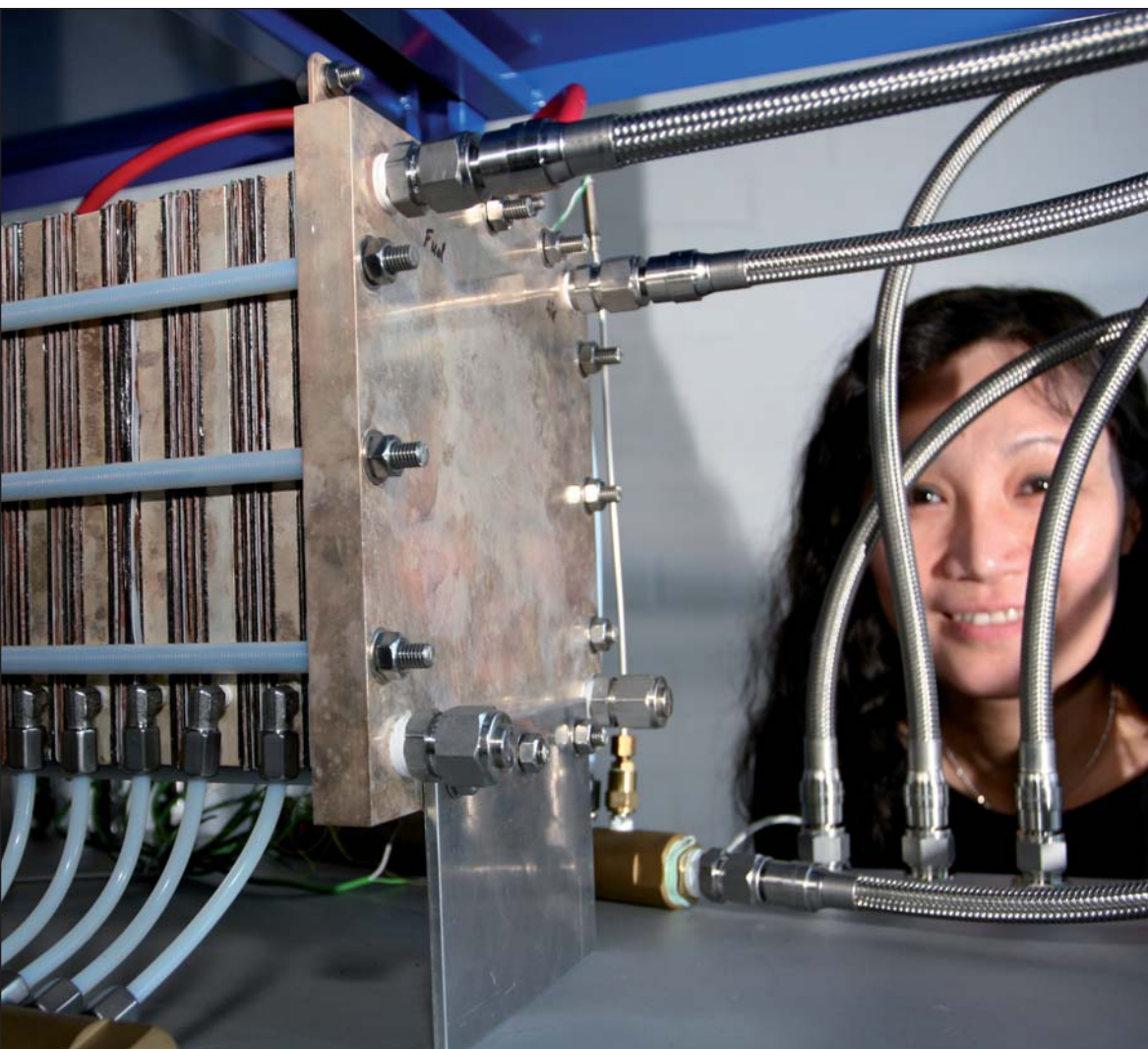


Figur 4. Vejen fra den kemiske energi i et brændsel til elektrisk energi (strøm). Øverst den traditionelle teknologi med kraft-varmemaskiner. Nederst via en brændselscelle. Det er tydeligt ud fra illustrationen, at der er et kæmpe potentiale i brugen af brændselsceller, da der er færre trin og derved mindre energitab fra brændsel til elektrisk energi end ved brugen af den traditionelle teknologi med kraft-varmemaskiner.

På verdensplan er effektiviteten af kraftværker drevet på fossile brændsler 30-40 %, men som demonstreret i blandt andet Danmark kan den godt blive højere – helt op til ca. 50 %. Desuden kan spildvarmen fra kraftværker anvendes til fjernvarme. For små forbrændingsmotorer som bilmotorer er effektiviteten 10-20 %.



Udsnit af en stak. I udviklingsfasen er arbejdet med fremstilling af brændselsceller udpræget manuelt og kræver stor omhyggelighed.



Brændselscellestak med 40 celler bygget på Kemisk Institut, DTU, med den nye polymer PBI, der har driftstemperaturer på op til 200°C. De brede metalfarvede plader er køleplader til olie. Mellem hver køleplade findes enheder med 4 celler. Størrelsen svarer til ca. 2 kW.

Oliereserver og drivhuseffekt

Problemstillingerne omkring produktion og forbrug af eksempelvis olie er komplekse, og det er vanskeligt at vurdere præcist, hvordan prisen på de fossile brændstoffer udvikler sig i fremtiden. Reserverne af fossile brændstoffer er stadig store, men ikke desto mindre begrænsede, og der er en stigende enighed om, at

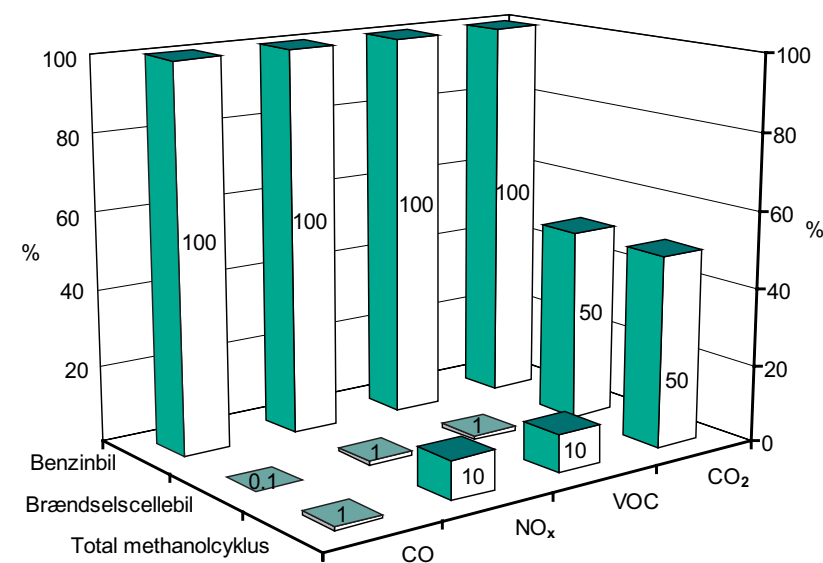
verdensproduktionen af olie nok topper tidligt i dette århundrede. Dette vil med stor sandsynlighed medføre voksende oliepriser, og transportsektoren, som er mest afhængig af olie, vil blive ramt først og hårdest (mere om energiproblematik i kapitlerne "Bæredygtig kemi i fremtiden" og "Brintpiller som energilager").

For hver liter benzin, der fremstilles, distribueres og forbruges, bliver der frigjort ca. tre kg carbondioxid (CO_2). I dag udledes der således mere end seks milliarder tons CO_2 årligt over hele jorden svarende til over et ton for hver person i verden. Der er efterhånden enighed blandt forskere om, at de store udledninger af drivhusgasser har en effekt på jordens klima, og beslutningstagerne er nu også begyndt at agere ud fra denne viden. Klodens naturlige drivhusgasser omfatter carbondioxid (CO_2), vanddamp (H_2O), nitrogenoxider (NO_x), metan (CH_4) og ozon (O_3), men siden begyndelsen af den industrielle revolution i slutningen af 1700-tallet har ikke mindst carbondioxidindholdet i atmosfæren været markant stigende fra ca. 280 ppm (parts pr. million) til det nuværende niveau på over 360 ppm. De øgede mængder af drivhusgasser tillader indstråling og hæmmer udstråling af varme på samme måde som et drivhus. Der er derfor blevet øget fokus på energikilder, der kan føre til mindre CO_2 -udledning.

Forurening

Ønsket om ingen eller næsten ingen udledning har været en vigtig drivkraft i udviklingen af brændselscelleteknologierne. Indbyggede methanolreformere (danner brint af methanol) i biler kan reducere udstødningsgasserne ganske betydeligt som vist på figur 5. Et andet eksempel er en 1MW prototype naturgasfyrer brændselscellestation. Udledningerne er listet i tabel 2 og sammenlignet med udledninger fra andre typer kraftværker.

Figur 5. Emissioner fra en bil med en methanoldrevet brændselscelle sammenlignet med en benzin-drevet bil, hvor emissionerne er sat til 100 %. Med "total methanolcyklus" menes samlede emissioner for hele processen fra fremstilling over distribution og forbrug af methanol. Det ses, at emissioner af carbonmonoxid (CO), nitrose gasser (NO_x) og flygtige organiske forbindelser (VOC, uforbrændt brændsel) er meget lavere for brændselscellebilen. CO_2 -emissioner kan ikke undgås, da det er restproduktet for brændslet, men tallet er halveret p.g.a. brændselscellens større effektivitet og dermed mindre brændstofforbrug (Emonts et al. J. Power Sources, 71, 288, 1998).



Fordele ved brændselsceller

Der er flere fordele ved brændselsceller sammenlignet med den traditionelle måde at lave strøm på. Her opsummeres de vigtigste:

- 1) Som nævnt kan energitabet ved elektricitetsfremstillingen mindskes. Det betyder, at en bil kan køre længere på samme mængde brændstof. Hvis den primære energikilde til fremstilling af brinten er olie, vil olieforbruget (og dermed CO₂-udledningen) således også blive reduceret.
- 2) Forureningen med NO_x og sodpartikler forsvinder helt. En hydrogendrevet brændselscelle udleder kun rent vand, der oven i købet kan drikkes.
- 3) Selve brændselscellen fungerer uden bevægelige dele, og er derfor meget støjsvag. Der anvendes dog ofte pumper, blæsere eller luftkompressorer, der gør, at systemet som helhed ikke er helt lydløst, men ikke desto mindre væsentlig mere støjsvagt end traditionelle motorer.
- 4) Brændselsceller kan fremstilles i alle størrelser med nogenlunde de samme gode egenskaber. Det er en teknologi, der spænder

fra under 1 W (en telefon) til mange MW (kraftværker). Ofte vil der være tale om modulare enheder, der kan sammensættes efter behov til forskellige samlede effektstørrelser. Ingen andre teknikker til elektricitetsfremstilling fra et brændsel er skalérbare i samme omfang. Teknologien i et kraftværk har som eksempel kun en brugbar virkningsgrad, når det er i MW-størrelse, og dieselmotorer kræver ligeledes en vis dimension for at opnå høj virkningsgrad. Generelt forurener små motorer forholdsvis mere end store motorer.

Når brændselscellen sammenlignes med forbrændingsmotoren, er det naturligvis lidt skævt, da de to producerer henholdsvis elektrisk og mekanisk energi. Er behovet mekanisk energi, må brændselscellen derfor drive en elmotor, og er behovet elektrisk energi, må forbrændingsmotoren drive en generator.

Anvendelser af brændselsceller

- Brændselsceller tænkes anvendt på tre områder:
- 1) Transportanvendelse
 - 2) Stationær anvendelse
 - 3) Bærbar anvendelse

Forurening	Gasfyret	Oliefyret	Kulfyret	Brændselscelle
SOx	-	3,35	4,95	0,00005
NOx	0,89	1,25	2,89	0,031
Luftbårne partikler	0,45	0,42	0,41	0,000005

Ref.: Appleby og Foulkes, Fuel Cell Handbook, van Nodtrand Reinhold, New York (1989).

Tabel 2. Typiske udledninger fra forskellige traditionelle kraftværker i kg/MWh. Ud fra tabellen kan det ses, at en brændselscelle i dette eksempel udleder cirka 100.000 gange mindre SOx og luftbårne partikler og 30-90 gange mindre NOx end de traditionelle kraftværker.

Kanalplade fræset i grafit med gaskanaler og buller langs kanten.

Polymerbrændselsceller er velegnede til alle tre kategorier. Tidligere regnede man med, at genembruddet for polymerbrændselsceller ville komme inden for transportsektoren. I dag forventes det, at udviklingen først vil tage rigtigt fart inden for de stationære og bærbare brændselsceller, f.eks. i computere. I Danmark er der stor interesse for en stationær anvendelse i form af kombineret el- og varmegenerator i hjemmet. Fyringssæsonen er lang i Danmark, og når spildvarmen således kan udnyttes, bliver den samlede effektivitet meget høj.

Fremtidens Hydrogensamfund

Det er en spændende vision at basere fremtidens energisystem på hydrogen som energibærer. En energibærer adskiller sig fra en egentlig energikilde ved kun at "bære" energien i en periode. I dag er samfundet baseret på elektrisk strøm som vores energibærer. Strøm fremstilles af fossile brændsler (kul eller olie), vandkraft (i de norske fjelde), vind, sol eller muskelenergi (i en cykeldynamo) og bærer energien derhen, hvor den skal anvendes. En begrænset mængde elektrisk energi kan opbevares i et opladeligt batteri, hvor det midlertidigt omdannes til kemisk energi. Dette er dog særdeles vanskeligt ved store energimængder, hvilket netop er svagheden ved elektrisk strøm.

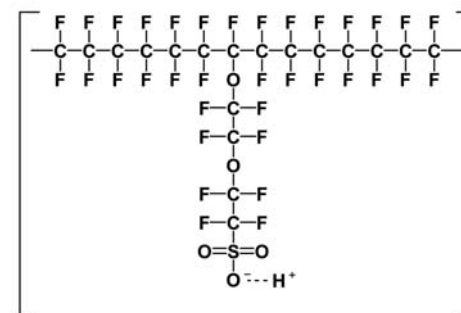
Vinden blæser ikke hver dag, og solen skinner ikke om natten. Hvis fremtidens energisystemer skal baseres på vedvarende energi, er det derfor af afgørende betydning, at energien kan lagres, og hydrogen er således oplagt som energibærer parallelt med elektrisk strøm. Der findes forholdsvis simple processer til omdannelse af de fleste relevante energiformer til hydrogen, og hydrogen kan nemt fungere som en fælles energiform på linje med strømmen. hydrogen har desuden som tidligere påpeget en væsentlig fordel frem for andre brændsler, ved at det kun danner vand og altså ikke forurener.

Forskning i brændselsceller

På Kemisk Institut på DTU har der været forsket i brændselsceller siden 1980'erne. Alle de gængse typer har været undersøgt, og i dag arbejdes udelukkende med polymerbrændselsceller (PEMFC) baseret på nye typer af polymermembraner som elektrolytter. Derudover forskes i hydrogenlagring og hydrogenfremstilling.

Polymermembraner

Polyperfluorosulfonsyre (PFSA) er det mest almindelige membranmateriale til polymerbrændselsceller (figur 6). Det består af tre regioner (1) Den Teflonlynende fluorocarbonkæde med hundreder af repeterede $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ enheder, (2) sidekæder $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, som forbinder hovedkæden med den tredje region og (3) iongrupperne som består af sulfonsyregrupper SO_3^-H^+ . Den negative komponent SO_3^- sidder fast på sidekæden og kan ikke bevæge sig. Når membranen tilføres vand, bliver hydrogenionerne bundet til vandet som H_3O^+ , og de kan nu bevæge sig fra en SO_3^- -enhed til en anden. På grund af denne mekanisme er den vandholdige membran en glimrende leder af hydrogenioner (protoner). Membranen skal altså holdes befugt for at give protonledningsevne, og det begrænser denne type brændselscelle til driftstemperaturer under 100°C (kogepunktet for vand). Samtidig skal der løbende tilføres vand, ved at luft og/eller hydrogen mættes med vanddamp, inden det tilføres cellen. Det er kritisk ved temperaturer under 100°C , hvor vand kan danne dråber. For lidt vand vil tørre membranen ud, og for meget vand vil danne dråber og fylde porerne i elektroden og blokere for gastilførslen. Ved at behandle gasdiffusionslagene med Teflon for at gøre porerne vandskyende kan problemet afhjælpes.



Figur 6. Polyperfluorosulfonsyre (PFSA), der er det mest almindelige membranmateriale til polymerbrændselsceller. PFSA består af tre regioner: Den første er den Teflonlynende fluorocarbonkæde med hundreder af repeterede $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ enheder. Den anden region består af $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ sidekæder, som forbinder hovedkæden med den tredje region. Den sidste region er opbygget af iongrupper, som består af sulfonsyregrupper SO_3^-H^+ . Hovedkæder og sidekæder kan have varierende længde.

En anden type polymercelle er under udvikling på Kemisk Institut. Den er baseret på syredopet (tilsat phosphorsyre) polybenzimidazol (PBI) (figur 7). Denne membran har høj ledningsevne selv med lavt vandindhold, så den kan også anvendes ved temperaturer over 100°C . Der er flere fordele ved at anvende en polymer-

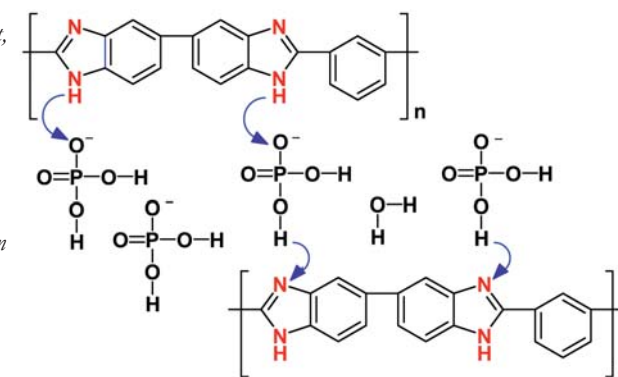
celle ved forhøjede temperaturer, for eksempel 180°C . Cellen behøver ingen befugtning, og overskudsvarmen er lettere at anvende (for eksempel til at lave damp med). Endelig bliver anoden ikke forgiftet af små mængder kulmonoxid (CO) i hydrogenen, som det er tilfældet med lavtemperatur-polymercellerne. CO optræder altid i hydrogen, som er fremstillet af fossile brændsler eller biobrændsler. Ved brug i en traditionel polymercelle, skal hydrogenen derfor renses meget grundigt, så CO indholdet kommer under 20 ppm (milliontedele). PBI-cellen kan fungere ved $150-200^\circ\text{C}$ og kræver ingen rensning for CO.

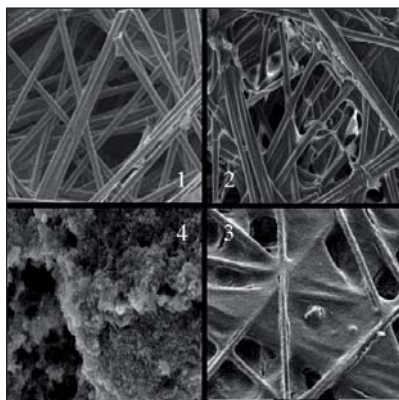
Elektroder og MEA'er

(Membrane Electrode Assembly)

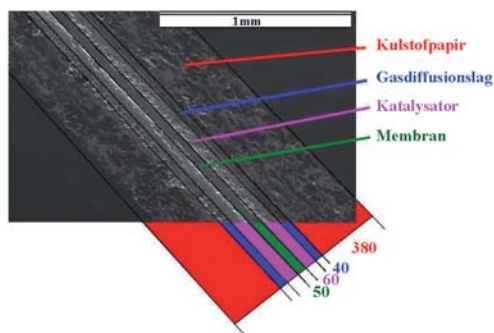
Elektroderne består af et 0.1 - 0.3 mm tykt makroporøst (med en hulstørrelse omkring 0,05 mm) kulstofpapir eller -klæde, hvorpå der er lagt et tyndt mikroporøst gasdiffusionslag (med huller mindre end 0,001 mm). Gasdiffusionslaget bærer katalysatoren. De enkelte lag ses i figur 8. Når to elektroder samles om en polymermembran fås som nævnt en MEA. Denne er under 1 mm tyk. På figur 9 ses et elektronmikroskopi-billede af de forskellige lag i et tværsnit af en MEA.

Figur 7. Den phosphorsyre-dopede PBI-membran fra Kemisk Institut, DTU. Hovedkæden er en helt aromatisk heterocyclisk polymer. De tre benzenringe i strukturen giver termisk stabilitet og stivhed i strukturen. På grund af nitrogenatomerne i strukturen er polymeren basisk og kan let reagere med en syre som for eksempel phosphorsyre, og membranen får herved høj protonledningsevne.



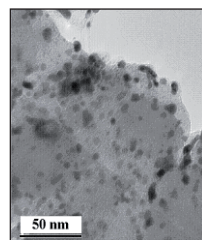


Figur 8. Elektronmikroskopibilleder fra fremstillingen af gasdiffusionselektroder. 1) Kulpapir, 2) Det samme behandlet med Teflon, 3) Efter påføring af et jævnt gasdiffusionslag af kulstofpartikler og 4) Efter at et katalysatorlag er lagt på.



Figur 9. Elektronmikroskopibillede af gennemsåret MEA fremstillet på Kemisk Institut. Den hvide bjælke øverst angiver størrelsesforholdet, og tykkelsen af de enkelte lag er angivet i μm . Det ses, at cellen er centreret omkring membranen (polymer-elektrolytten). På hver side findes katalysatorlaget, hvor elektrodeprocesserne (dannelse af H_2 og O_2) foregår. Supportlaget og kulpapiret giver mekanisk styrke og leder strømmen. Alle lag bortset fra membranen er porøse, så hydrogen og oxygen kan strømme ind (og vand ud).

Selve katalysatoren fremstilles ved at udfælde platin eller lignende metaller som nanopartikler på et kulstofmateriale med stor overflade. Det gælder her om at fordele platinen mest muligt, da det kun er overfladen, der er aktiv til katalyse. På figur 10 ses et billede af en sådan katalysator med nanopartikler af platin.



Figur 10. Platin på kulstofbærer udviklet på Kemisk Institut, DTU (40 vægt % platin på kulstof). De mørke pletter er platinpartikler. Billedet er taget med et transmissionselektronmikroskop. Den hvide målestok er 50 nm, så det ses, at platinpartiklerne (mørke) er 5-10 nm ($1 \text{ nm} = 1 \text{ nanometer} = 10^{-9} \text{ m}$ eller 10^{-6} mm).

Stakning af celler

Når nye materialer skal testes, sker det altid i enkeltceller, fordi dette er det mest simple. Inden man når til en anvendelse, er det nødvendigt efterfølgende at stakke cellerne. Det stiller store krav til materialerne, og selvom det fremstår simpelt (figur 3), er det i praksis særdeles kompliceret. Gasserne skal fordeles helt ligeligt til alle celler og til alle kanaler i hver celle. Temperaturen må holdes indenfor et bestemt tilladt interval, selvom der konstant udvikles meget varme. Dertil kommer, at alle samlinger skal være tætte. Det kan ligeledes være et problem, at ikke alle celler fungerer lige godt. Da strømmen igennem hver enkelt celle er den samme som gennem stakken, kan der være enkelte celler, der ikke kan "følge med" ved store strømme. I heldigste tilfælde sker en stor lokal varmeudvikling, men i værste fald ødelægges den pågældende enkeltcelle. Hvis

strømmen ikke kan passere gennem alle celler, dannes der ingen strøm. Fotografierne viser en kanalplade fræset i grafit og stakke fremstillet på Kemisk Institut

Forsknings- og udviklingsarbejdet på Kemisk Institut foregår i samarbejde med andre forskningsinstitutioner og med private industrivirksomheder. Bl.a. kan nævnes samarbejdet med den danske producent af brændselsceller IRD

Fuel Cells i Svendborg og Danish Power Systems. En del projekter er rent nationale med støtte fra Energiforskningsprogrammet under Energistyrelsen, PSO-programmet eller Forskningsrådene. Mange samarbejdspartnere findes i udlandet, og arbejdet organiseres via projekter støttet af EU eller Nordisk Energiforskning.

Læs også artiklerne "Bæredygtig kemi i fremtiden" og "Brintpiller som energilager".

Forfattere



Lektor Jens Oluf Jensen



Lektor Qingfeng Li



Professor Niels J. Bjerrum

A large, vertical image on the left side of the page shows a person's face in profile, looking down at a small, glowing orange pill held between their fingers. The pill is lit, with a flame coming out of it. The pill has a white circular logo with the letters 'DTU' and a stylized flame design below it. The background is dark and out of focus.

Brintpiller som energilager

*Af ph.d. studerende Rasmus Zink Sørensen,
lektor Tue Johannessen og professor Claus Hviid Christensen*



Danmarks Grundforskningsfonds
Center for Sustainable and Green Chemistry



Brintsamfundet er en vision for, hvordan adgangen til energi i fremtiden kan sikres på en bæredygtig og forureningsfri måde. Før visionen bliver til virkelighed, kræver det dog mange videnskabelige gennembrud. Tværfagligt samarbejde mellem fysikere, kemikere og kemiteknikere har ført til DTUs brintpille, som kan vise sig at være et væsentligt skridt på vejen mod at virkeliggøre brintsamfundet. Det kræver dog stadig en udviklingsproces før potentialet kan realiseres, og der ligger flere fremtidige udfordringer i at bringe brintpillen fra laboratorierne til det punkt, hvor den gør en forskel i almindelige menneskers dagligdag.

Det moderne samfund er bygget på pålidelig, enkel og billig adgang til energi. Uden strøm i stikkontakterne, varme i radiatorerne og brændstof til biler, busser, fly mv. ville samfundet slet ikke eksistere i den vante form. Derfor er det altid en stor nyhed, når olieprisen ændrer sig, for den pris påvirker netop samfundets mest basale grundlag.

Brintsamfund

Idag bruger vi fossile brændstoffer mange gange hurtigere end nye bliver dannet, så det er næppe overraskende, at reserverne bliver

mindre og mindre (se også artiklen "Bæredygtig kemi i fremtiden"). Der er dog stadig olie, kul og naturgas nok i undergrunden til mange års forbrug, så hvorfor overhovedet bekymre sig om at udnytte andre energikilder?

En del af svaret er, at man fra starten har tappet de lettest tilgængelige reserver, og at det, i takt med at disse lagre tømmes, bliver dyrere og dyrere at udvinde brændslerne. En anden bekymring er, at afbrændingen af kulbaserede brændstoffer øger atmosfærens indhold af drivhusgasser og dermed fører til opvarmning af kloden med uoverskuelige konsekvenser til følge. Det er desuden et internationalt politisk



problem, at de fleste af klodens reserver af fossile brændsler findes i ustabile lande, hvoraf flere er diktaturer, og at disse oliestater har en enorm magt ved at kunne true med at lukke for verdens energiforsyninger.

Summen af disse, og flere bekymringer har ført til at flere og flere forskere gennem de seneste årtier har undersøgt, hvordan vi kan sikre adgang til rigelig og billig energi i fremtiden, og her starter visionen om det forureningsfri samfund, brintsamfundet.

Som brændstof har brint den væsentlige fordel, at det ved almindelige betingelser kun kan reagere med luft på én måde: Det oxideres af luftens ilt (brænder) til helt uskadeligt vand i den kendte reaktion



$$\Delta H = -241,8 \text{ kJ/mol}$$

mens det frigiver energien 241,8 kJ/mol eller 120,1 kJ/g H_2 . Til sammenligning er brændværdien af benzin 42,7 kJ/g. Forbrænding af brint giver altså helt forureningsfri energi samtidig med, at energiindholdet pr. masseenhed er meget højt. Desuden har brint den fordel, at oxidationen kan foregå i brændselsceller, hvor man kan udnytte en langt større del af den kemiske energi, end det er muligt med f.eks. forbrændingsmotorer (brændselsceller er et afgørende element i realiseringen af brintsamfundet og beskrives selvstændigt i kapitlet "Brint og brændselsceller").

Desværre findes molekylært brint ikke som en tilgængelig energikilde i naturen. Til gengæld er brint en vigtig kemisk byggesten, som indgår i både alt organisk materiale, herunder de fossile brændsler og ikke mindst i vand. Brintatomer er dermed til stede i rigelige mængder, og med energi fra andre (primære) kilder kan molekylært brint udvindes fra vidt forskellige udgangsstoffer.

Netop det faktum, at brint kan udvindes fra mange forskellige kilder, er endnu en væsentlig grund til, at mange forskere tror på brint som fremtidens energibærer. For at et energisystem bliver anvendeligt, skal det nemlig være temmelig homogent, så mange brugere med forskellige behov kan bruge den samme energilagare til hver enkelt anvendelse, men kan optimalt nøjes med nogle få centrale energilagarringsmedier, som produceres fra mange kilder og anvendes til mange forskellige formål.

Uheldigvis er molekylær brint ikke særlig velegnet til netop transport og distribution af energi, da det er en ekstremt let gas og dermed kræver enorme volumener til lagring af relevante energimængder. Fordelene ved brint som energibærer er dog så store, at der både politisk og i forskerkredse er en vilje til, at lagringsproblemet skal løses. Forskere verden over arbejder derfor på at udvikle nye metoder til at opbevare brint. Måder som er kompakte,

sikre, genanvendelige og billige, og hvor man let kan frigive brinten igen, når der er brug for den lagrede energi.

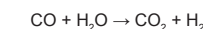
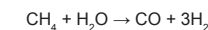
Tidshorisonten for at virkeliggøre visionen om et brintsamfund er stadig uvis. Man kan ikke sætte dato på, hvornår nogen får de lyse indfald, som er nødvendige, for at alle dele til et nyt energisystem kan falde på plads. Det er til gengæld sikkert, at med de stigende priser på fossile brændsler og med drivhuseffektens voksende påvirkning af klimaet, bliver det mere og mere presserende at få udviklet fremtidens energiteknologier.

Brintproduktion

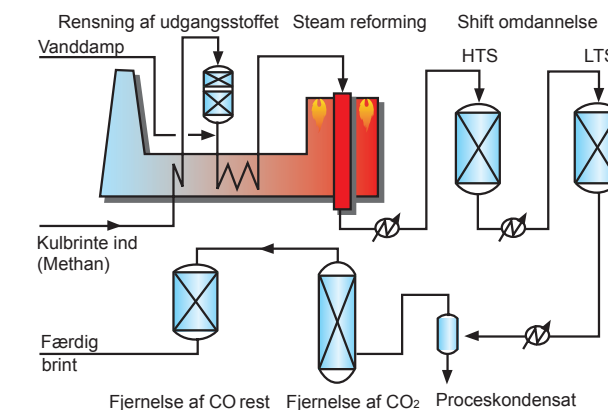
Brint kan fremstilles ud fra mange udgangsmaterialer og energikilder. I dag er det billigste og mest almindelige at bruge naturgas som både energi- og brintkilde i en proces kaldet *steam reforming* (se boks 1). I denne katalyserede proces reagerer naturgas (methan, CH_4) med vand og danner ved høj temperatur brint og CO_2 . I den nærmeste fremtid bliver naturgas formentlig ved med at være hovedkilden til brint, og det er sandsynligt, at mange af brintsamfundets teknologier i starten vil være drevet af brint produceret ved steam reforming. I lignende processer kan der også udvindes brint af biologiske produkter som f.eks. ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) eller sukker ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$). Uanset hvilket af udgangsstofferne man vælger, vil carbonindholdet dog altid omdannes til CO_2 . Det er til gengæld muligt at undgå at slippe CO_2 ud i atmosfæren. Hvis steam reformingen foregår på store centrale fabrikker, kan man skille CO_2 fra brint og deponere den dannede CO_2 i undergrunden. Denne teknologi kaldes *sequestration* (boks 2) og overvejes som en seriøs mulighed for at reducere udledningen af drivhusgasser, indtil hele vores energibehov kan dækkes af vedvarende energikilder.

Boks 1 - Steam reforming

Hovedparten af verdens brintproduktion foregår i dag ved steam reforming af methan (naturgas). Processen, der normalt kaldes steam reforming, består i virkeligheden af to trin:

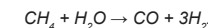


Afhængig af hvor ren brinten skal være, og om man vil deponere CO_2 , kan en brændselscelle enten køre på CO_2/H_2 -blandingen, eller CO_2 kan skilles fra i en selvstændig proces. Steam reforming foregår ved høje temperaturer (800-900 °C). Det betyder, at små reformere vil have et relativt stort varmetab i forhold til den brint, der produceres. Steam reforming er derfor mest effektiv i meget store fabrikker, hvor der også er mulighed for at skille produktgassen i CO_2 og H_2 .

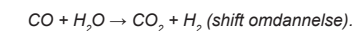


Opbygningen af et industrielt anlæg til steam reforming. Først renses naturgassen. Derefter blandes den med vanddamp, og blandingen varmes op, inden den kommer ind i den første reaktor.

Her foregår den første reaktion (markeret steam reforming)

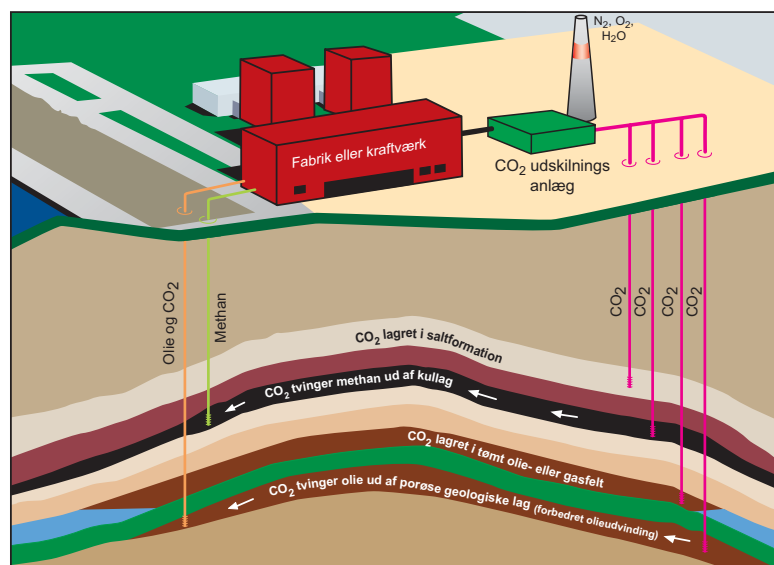


For at få større udbytte af brint og undgå at slippe CO ud, har anlægget to reaktorer til reaktionen



For at få højest muligt udbytte foregår denne reaktion i to trin ved forskellige temperaturer (højtemperatur shift og lavtemperatur shift). I den sidste del af processen fjernes CO_2 og rester af CO , så produktet bliver ren brint.

Boks 2 - Sequestration

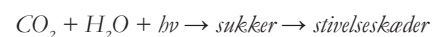


I store industrielle anlæg, som genererer CO₂, er det muligt at udskille CO₂ fra den øvrige røggas og pumpe den ned i gastætte geologiske formationer i undergrunden. Denne teknologi kaldes sequestration efter det engelske ord "sequester", der betyder at isolere fra omverdenen.

Når CO₂ pumpes ned i undergrunden, kan det enten lagres i saltformationer og i tømte olie- eller gasfelter eller alternativt bruges til at øge udbyttet fra olie-felter ved at presse olien ud af de geologiske formationer, det ligger i og hen til boringen, hvor olien kan pumpes op.

For at gøre energiforsyningen uafhængig af fossile brændsler arbejder man på at opbygge større og større kapacitet af vedvarende energikilder. I Danmark foregår dette hovedsageligt ved, at der bygges vindmøller, mens Brasilien har en stor produktion af bioethanol (sprit) fra energiafgrøder (sukkerør), og USA satser massivt på solceller. I fremtiden vil energiforsyningen i hvert geografisk område formentlig skulle sammensættes af de kilder, som er mest velegnede i netop det område. I de tre ovenstående eksempler udnytter man netop de lokale resurser. I Danmark (specielt ved vestkysten) er der store mængder tilgængelig vindenergi, som det giver god mening at udnytte. I USA og Brasilien er potentialet for vindenergi betydeligt mindre (i de fleste områder). Til gengæld har begge lande store regioner med et højt antal solskinstimer årligt. I Brasilien satser man på at udnytte solens energi

til at producere afgrøder, der i en lavteknologisk proces kan omdannes til bioethanol, der allerede i stort omfang bruges som brændstof. Med denne teknologi begrænser fotosyntesens effektivitet hvor stor en del af sollyset, der kan omdannes til den ønskede energiform. Ved fotosyntesen lagres ca. 0,3% af den indstrålede energi som kemisk energi hovedsageligt i form af sukker og stivelse.



Metoden er billig, da det ikke kræver avanceret teknologi og store anlægsudgifter at dyrke energiafgrøder og fermentere dem til ethanol. Desværre betyder den lave udnyttelsesgrad, at hvis hele verdens energibehov skulle dækkes af energiafgrøder, ville det være nødvendigt at dyrke ca. 30 % af jordens totale landareal, ud over det areal, som allerede bruges til at dyrke



Figur 1. Verdenskort med markering af den del af jordens overflade, der skulle dækkes med solceller for at dække verdens samlede energiforbrug.

fødevarer. Man skulle formentlig opdyrke både bjerge, ørkener og regnskove, hvilket af mange grunde er en umulig strategi. Energiafgrøder, og dermed bioethanol, kan altså næppe blive mere end et supplement til andre energiformer, men i frugtbare områder kan det dog give et væsentligt bidrag.

Solenergi er et mere lovende alternativ. De bedste solceller kan i dag omdanne op til 25 % af den indstrålede energi til strøm. Disse celler er stadig kun på laboratoriestadiet, men selv kommercielt tilgængelige solceller kan udnytte hele 10 % af solenergien. Det betyder, at man allerede nu kunne producere nok energi til hele verden ved blot at dække 0,9 % af jordens totale landareal med solceller. I et tænkt eksempel kunne verdens energibehov altså dækkes af "solparker", som dækkede de røde firkanter på landkortet på figur 1.

I praksis ville man selvfølgelig sprede energiproduktionen mere ud, og lægge den tættest muligt på forbrugerne, da transport af

elektricitet giver væsentlige energitab. Med dagens teknologier er solenergi desværre uforholdsmæssigt dyrt, så en af de store udfordringer indenfor dette felt er at udvikle solceller til konkurrencedygtige priser.

Selv om sol- og vindenergi har potentiale til at dække hele vores energiforbrug i fremtiden, har de stadig en væsentlig ulempe, som skal overvindes, inden de kan bruges i stor skala. Problemet er, at man ikke selv bestemmer, hvornår energien er til rådighed. Energien fra de nævnte kilder afhænger netop af, hvor meget det blæser, eller hvor meget solen skinner. I Vestjylland er der således allerede vindmøller nok, til at producere al den strøm der er brug for, når der er tilstrækkelig vind (elektricitet udgør ca 13 % af Danmarks samlede energiforbrug). Vinden blæser bare ikke altid, så man er nødt til at have kulfyrede kraftværker stående klar til at overtage, så snart vinden lægger sig. For at holde kraftværkerne igang er de nødt til at producere lidt hele tiden, og jo

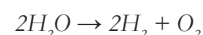
mindre en del af deres kapacitet der udnyttes, desto mindre effektive bliver de.

Faktisk er der i Danmark så stor en dækning med vindmøller, at når det virkelig blæser, må der sælges store mængder strøm til Tyskland til en pris langt under produktionsprisen, og man er nødt til at stoppe en del af møllerne, da der ikke er brug for al den strøm, de kunne producere.

Man kan levende forestille sig, at med enorme solparker ville problematikken være den samme, bare i meget større skala.

Derfor er det en nødvendig forudsætning for udbredelsen af vedvarende energi, at det bliver muligt at lagre energien, fra det tidspunkt hvor naturen stiller den til rådighed, til det tidspunkt hvor den skal anvendes. Samtidig vil det være en fordel at kunne transportere den vedvarende energi fra områder hvor den er rigelig, til områder med behov for mere energi, end det er muligt at opsamle lokalt.

Brintproduktion er den mest lovende teknologi til at lagre energien, da både solceller og vindmøller producerer strøm, som relativt enkelt kan bruges til at danne brint ved elektrolyse af vand.

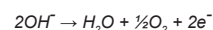


Som alle kemiske processer er elektrolyse forbundet med et energitab ud over enthalpiændringen ΔH , men i moderne elektrolyseanlæg er det muligt at nå helt op på at omdanne 80 % af den elektriske energi til kemisk energi i brintmolekylerne. Et lille twist er desværre, at selv om gasformig brint i princippet kan opbevares, er det særdeles upraktisk at gøre det i meget stor skala.

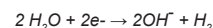
Boks 3 - Elektrolyse

Vand kan spaltes elektrokemisk til O_2 og H_2 ved elektrolyse. Processen er velkendt som undervisningsdemonstration, hvor man kan blande gasserne til knaldgas der eksploderer, når det antændes med en glød. I selve den elektrokemiske spaltning af vandmolekylerne tvinges hydroxidioner til at afgive elektroner til den positive elektrode, hvorved der dannes vand og ilt, mens elektroner fra den negative elektrode spalter vand i hydroxidioner og brint. Det elektriske kredsløb bliver sluttet, ved at hydroxidionerne vandrer fra den negative til den positive elektrode, så hvis elektroderne står i hvert sit bæger med vand, kan der ikke løbe en strøm, og dermed ikke dannes ilt og brint.

Anode



Katode



Demonstrationsopstillingen med to elektroder i vand er selvfølgelig ikke den mest energieffektive måde at udføre elektrolysen på. Alle effektive elektrolyseenheder er derimod opbygget efter samme model som en brændselscelle, bare designet til at lade reaktionen forløbe i modsat retning.

En mulig udgave af fremtidens energisystem er skitseret i figur 2. Man må forvente, at raffinerede olieprodukter i mange år fremover vil have stor betydning både i industrien og til transport, da praktisk talt alle eksisterende anlæg bruger olie som både brændstof og udgangsstof for produktionen (alt fra plastik til avancerede lægemidler produceres nu ud fra olieprodukter). Naturgas og biomasse anvendes for tiden på linie med kul til produktion af el og varme, men kan relativt nemt bruges til at producere brint til brintsamfundet. Allerede i dag går en stor del af naturgassen til brintfremstilling som et led i fremstillingen af forskellige kemiske produkter.

Forbrænding af kul til elfremstilling vil også fremover have stor betydning, og man er allerede langt med at effektivisere denne proces. Eventuelle stigninger i CO_2 -afgifter og lignende kan få stor betydning for udformningen af fremtidige kulfyrede kraftværker, og i elbranchen tænker man allerede alvorligt over,

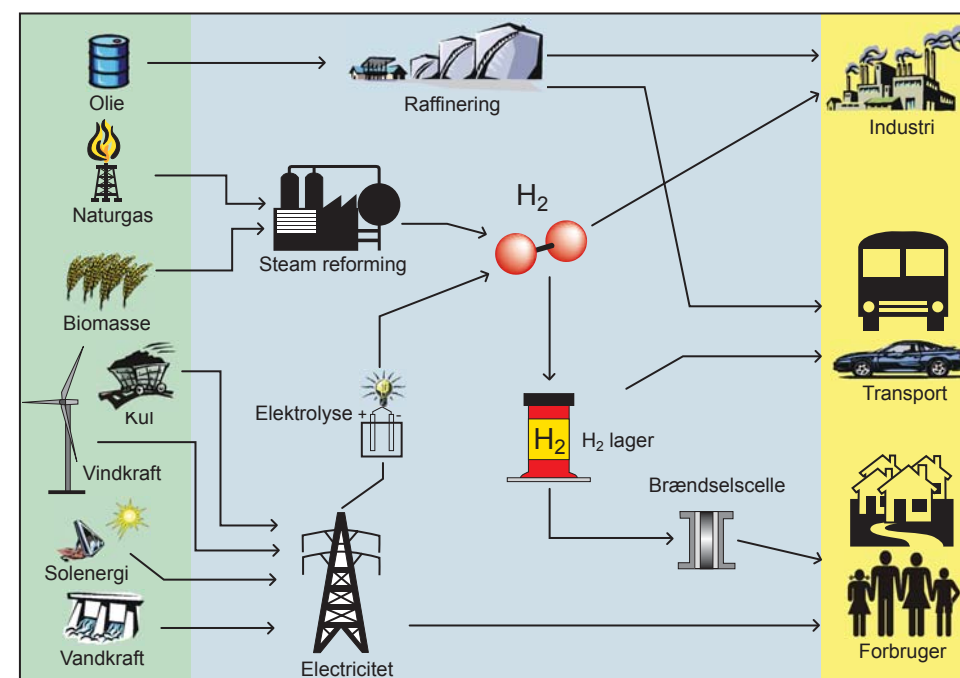
hvordan kulfyrede kraftværker bedst kan konstrueres til at sequestre CO_2 , og hvordan de bedst kan virke i samspil med den vedvarende energi.

De vedvarende kilder til elproduktion vil formentlig fremover få større og større betydning. Ved at satse på en blanding af forskellige primære energikilder (sol, vind, vandkraft etc.) kan nogle af udsvingningerne til dels modvirke hinanden, men den del af strømmen, der ikke umiddelbart er brug for, må kunne lagres, og det kan ske ved at danne brint ved elektrolyse af vand.

Brint fra både elektrolyse og steam reforming kan herefter lagres effektivt og kompakt, indtil der er brug for det enten i transportsektoren eller som el i nettet.

Brintlagring

Den mest almindelige illustration af brintlagring tager udgangspunkt i energiforbruget i en bil. Brintlagre sammenlignes og vurderes ofte i forhold til, hvor langt netop en bil kan køre på brintlageret kontra en tilsvarende tankfuld benzin. Denne sammenligning er selvfølgelig relevant, da en stor del af vores samlede energiforbrug ligger i transportsektoren, men biler bliver i praksis formentlig næppe de første brintdrevne systemer. I starten vil brændselsceller og brintlagre snarere skulle konkurrere med batterier i nødstømsanlæg, lystbåde, militære anvendelser o.l., hvor det ikke er afgørende at være den billigste tilgængelige teknologi, men den med bedst ydeevne. Brintsamfundet må altså forventes at starte med enkelte niches, hvorefter teknologien løbende kan modnes og brede sig til flere og flere områder.



Figur 2. Simplificeret diagram der viser, hvordan brint kan indgå i et samlet energisystem baseret på mange forskellige energikilder



To af artiklens forfattere. Til venstre ph.d. studerende Rasmus Zink Sørensen med DTU's brintpiller. Til højre lektor Tue Johannessen med en modelbil der kan køre på både brint og solenergi.

Internt imellem brintlagre sammenlignes lagerkapaciteterne som vægtandel brint (kg H₂/kg brintlager incl. H₂) og volumetæthed (kg H₂/m³). For at omregne til anvendelig energi ganges mængden af brint med brints forbrændingsvarme (240 kJ/mol, 2,0 g/mol) og brændselscellens effektivitet (ca. 40-60 % afhængig af type). Til sammenligning udregnes energiudbyttet fra f.eks. benzin ofte ud fra forbrændingsvarme (42,7 kJ/g) og effektivitet i en benzinmotor (20-25 %). Benzins massefylde er ca 0,7g/cm³. Energiindholdet i et batteri beregnes derimod som antal Amperetimer (Ah) gange spænding (V):

$$\begin{aligned} x \text{ Ah} \cdot y \text{ V} &= x \cdot y \text{ Wh} \\ x \cdot y \text{ Wh} \cdot 3600 \text{ s/h} &= x \cdot y \text{ J} \end{aligned}$$

Ud fra tallene ovenfor kan man nemt udregne energiindholdet i benzin og forskellige batterier fra f.eks. cykellygter og mobiltelefoner og sammenligne energiindholdet med de brintlagre, der bliver beskrevet nedenfor. Hvis man omregner alle energierne til kJ/g og kJ/l bliver sammenligningen mest overskuelig. I sammenligningen skal man desuden huske, at mens både batterier og brændselsceller leverer el, så leverer motoren energien i form af bevægelse. Hvis der i stedet skal laves strøm, bliver der altså et yderligere energitab i en generator. Fundamentalt kan brintlagre opdeles i to kategorier. Der er de direkte brintlagre, som optager og afgiver molekylær brint. Denne gruppe omfatter både trykflasker, kondensering til flydende brint og de fleste metalhydridler. I den anden kategori findes de kemiske brintlagre, hvor brinten er bundet i et molekyle, som skal gennem en reformering for at frigive brinten. Disse lagre kan f.eks. være methan (naturgas), alkoholer (methanol, ethanol etc.) eller ammoniak.

Brint på trykflasker

I dag opbevares brint oftest under højt tryk i gasflasker. Disse flasker udmærker sig ved at være fysisk simple og kan opbevare brint i en nærmest ubegrænset periode. Gasflaskerne, der fremstilles enten af specielle stållegeringer eller af kompositmaterialer (glas- eller kulfiber ol.), er en gennemprøvet teknologi og anvendes i stor udstrækning i alt fra laboratorier til brintdrevne busser. Gasflaskerne har dog den ulempe, at de er meget tunge i forhold til den opbevarede mængde brint. Den totale brinttæthed af en gasflaske varierer med flaskens størrelse og materialet, men kommer i praksis ikke meget over 3 wt%. Af sikkerhedshensyn fremstilles og anvendes kun gasflasker af moderate størrelser, så hvis der skal bruges store mængder brint, er det nødvendigt at fordele denne i flere flasker. Den maksimale

størrelse af en gasflaske sætter dermed også grænsen for, hvor høj brinttætheden kan blive ved et givet tryk.

Brintopbevaring ved højt tryk er risikabelt. Hvis der går hul på en gasflaske, vil der frigøres voldsomme kræfter, og flasken kan blive til en veritabel torpedo, som kan forrette alvorlig skade. Desuden kan den lække brint i uheldige tilfælde antændes og forårsage enorm varmeudvikling. Hvis brinten brænder, mens den frigives fra tanken, er det ikke kritisk, men i lukkede rum kan lækket gas opblandes med luften til en eksplosiv blanding (knaldgas). Til stationære anvendelser er sikkerheden af gasflasker med brint normalt uproblematisk, så længe sikkerhedsforskrifterne overholdes. Hvis brinten derimod skal bruges i mobile enheder, vil risikoen for ulykker øges betydeligt, da voldsomme stød kan beskadige gasflaskerne. Til bærbare enheder vil gasflasker ikke være umiddelbart anvendelige, da brinttætheden falder betydeligt, når beholderen skal være mindre (væggene skal stadig have samme tykkelse). Det betyder, at der næsten ingen brint vil kunne opbevares i en trykflaske, der er lille nok til at kunne indsættes i en bærbar computer eller en mobiltelefon.

Flydende brint

Opbevaring af brint på flydende form benyttes normalt i tilfælde, hvor man ønsker at opbevare større mængder, end det er praktisk og sikkert at have under højt tryk i gasflasker. Flydende brint opbevares under højest 5 bar i store dobbeltvæggede beholdere med god isolering mellem væggene.

Nedkølingen af brint til 22 K (-251°C), hvor det kondenserer, er en meget energikrævende proces, der foregår i flere trin. Nedkølingen forbruger ca. 25 % af brintens energi ved optimale betingelser i et meget stort anlæg (1.000

kg/h). I knap så store anlæg (100 kg/h) stiger energitabet til hele 45 %. Energimæssigt er opbevaring af brint som flydende brint altså meget ineffektivt.

Ren flydende brint indeholder ca. 62 kgH₂/m³ og er jo principielt 100 wt% brint. Hvis man regner den isolerende tank med, bliver tætheden dog betydeligt mindre. Der er udviklet beholdere til flydende brint beregnet til biler. Disse brinttanke har en brinttæthed på 14,2 wt% og er sikkerhedsgodkendt til anvendelse i Europa. På trods af en grundig isolering af tanken sker der en langsom opvarmning af brinten. De første ca. to dage forårsager den begrænsede afdampning udelukkende en stigning i tankens tryk, men herefter bliver det nødvendigt at lukke brint ud, for at trykket ikke skal blive for højt. I en biltank vil der efter de første to dage uden drift være et tab på ca. 3 % pr dag. En bil med flydende brint i tanken, der holder ubrugt i længere tid, vil altså gradvist miste brændstof. Sikkerheden ved opbevaring af flydende brint er noget bedre end for trykflasker. Hvis der kommer en utæthed, vil brinten kun dampe af i et behersket tempo, og den udsivende brint vil hurtigt stige til vejrs. I lukkede rum kan brintudslip dog være yderst farlige, da der, som tidligere nævnt, dannes en eksplosiv blanding med luften.

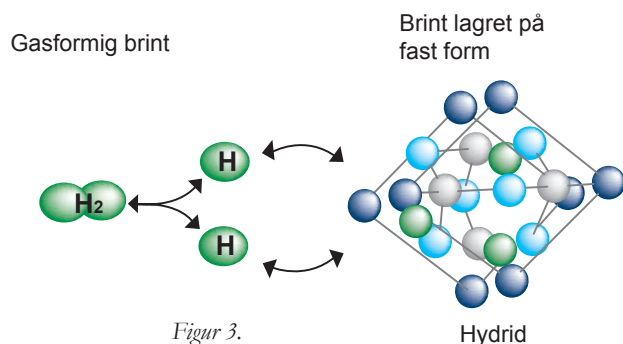
Metalhydridler

Mange metaller og metallegeringer er i stand til at optage brint i større eller mindre mængder. Brint optages ved, at brintmolekylet spaltes på metallens overflade, hvorefter brintatomerne diffunderer (vandrer) ind i metalstrukturen.



hvor M repræsenterer et metalatom, og H* er et brintatom på metallens overflade. Forholdet mellem H og M er ikke nødvendigvis 1:1.

I begyndelsen findes brinten i fast opløsning i metallet (en blanding af gas og metal uden kemiske bindinger mellem de to komponenter), men når partialtrykket af brint overstiger en bestemt værdi (afhængig af metallet), dannes en egentlig metalhydridfase. Faseomdannelsen foregår ved konstant temperatur og tryk, mens større og større mængder brint optages. Når al metallet er omdannet til hydrid, kan ekstra brint kun lagres i fast opløsning i hydridet. Dette ses ved, at der skal kraftigt stigende tryk til for at presse mere brint ind i materialet. Ved tilstrækkeligt høje tryk kan nogle metaller optage mere brint ved endnu en faseomdannelsen.



Figur 3.

Desværre er det langt fra trivielt at finde metalhydrid med de helt rigtige egenskaber. Der er til dato undersøgt flere tusinde materialer med forskellige sammensætninger og krystalstrukturer, men der er endnu ikke fundet ét, som både kan optage store mængder brint og samtidig gør dette ved passende temperatur og tryk. Fælles for de bedste metalhydrid er et højt volumetrisk brintindhold på op til 150 kgH₂/m³ (2,5 gange mere end flydende brint). For at være praktisk anvendelige skal hydriderne dog også have et højt vægtmæssigt brintoptag, og det er endnu kun opnået med materialer, der først afgiver brint ved temperaturer over 400 K. Reaktionshastigheden for brintoptagelse og -afgivelse er også af stor betydning for anvendeligheden af et metalhydrid. Reaktionshas-

tigheden begrænses ofte af spaltning/dannelse af brintmolekylerne. Denne reaktion foregår kun på materialets overflade, så den forløber hurtigere, hvis man knuser materialet til et meget fint pulver med et højt overfladeareal. Til gengæld bliver der så mellemrum mellem de enkelte korn i pulveret, og det nedsætter den totale kapacitet for brintlagring. I de kendte systemer baseret på metalhydrid er materialetætheden (og dermed volumentætheden af brint) ofte kun 50 % af det teoretiske pga. disse mellemrum.

Alt i alt frembyder metalhydriderne et væsentligt potentiale for sikker opbevaring af helt ren brint med meget lille tab. Storstilet udnyttelse kræver dog væsentlige gennembrud i udviklingen af bedre materialer og systemer, der tillader hurtig frigivelse af brinten.

Brint fra methanol

Methanol er i mange tilfælde blevet foreslået som en velegnet bærer af brint. Methanol er flydende ved stuetemperatur og er derfor let at opbevare. Det kan samtidig reformeres med vand til brint og CO₂ (se boks 1).



Den 1:1 blanding af vand og methanol, som skal bruges til reformeringen, har et brintindhold på 12 wt% og 100 kgH₂/m³. Til anvendelse i brændselsceller kan methanol enten reformeres indirekte i en reformer, eller det kan reformeres direkte på brændselscellens anode. Specielt reformering på anoden i de såkaldte "Direct Methanol Fuel Cells" (DMFC) er interessant, da det forenkler det nødvendige procesudstyr betydeligt. Ved reformering af methanol dannes dog også CO, der forgifter anoden, og den vandopløselige methanol har det med at diffundere gennem membranen uden at bidrage til strømproduktionen. Diffusion af methanol til katoden

vil samtidig forgifte denne. Sidst, men ikke mindst, medfører ufuldstændig reformering, at der dannes forskellige uønskede forbindelser som methanaldimethylacetal, eddikesyre og methanal.

Samlet set er direkte anvendelse af methanol i brændselsceller en meget lovende teknologi, men på det nuværende stadie er energieffektiviteten kun det halve af andre brændselsceller, og der skal dermed produceres og lagres upraktisk store mængder giftig methanol i forhold til den energi, der bliver til rådighed.

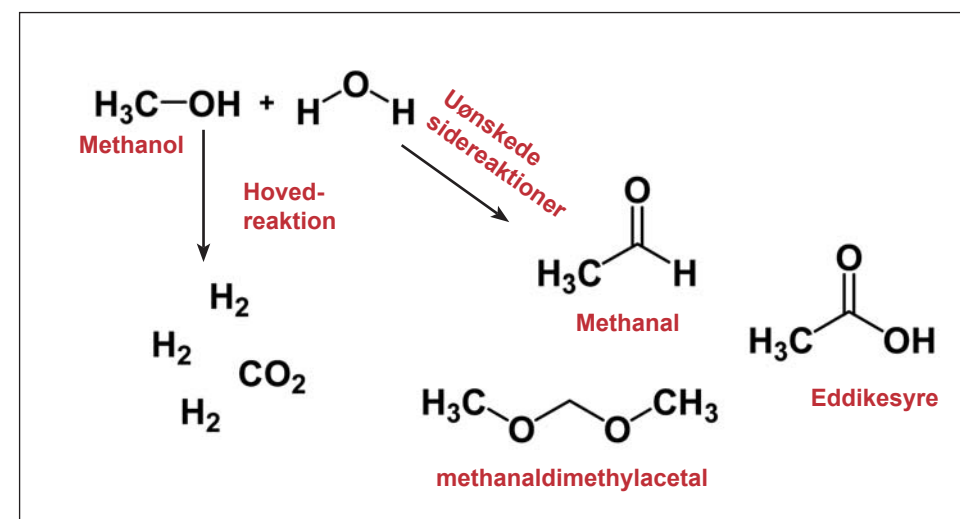
Brint fra dekomponering af ammoniak

Ammoniak er et af verdens mest producerede kemikalier. Ved masseproduktion er ammoniak billigt, og beregninger har vist, at det med den nuværende pris er en af de mest økonomiske brintkilder. Ammoniak som brintlager er blevet overvejet af mange forskningsgrupper, men er næsten altid blevet afvist, fordi det i fri form (flydende eller gas) er giftigt og ætsende og derfor ikke kan håndteres som brændsel af almindelige forbrugere.

Som brintlager har ammoniak dog flere væsentlige fordele. For det første er brinttætheden høj. Hele 18 wt% og 121 kgH₂/m³ for flydende ammoniak. For det andet findes der allerede en infrastruktur til transport af flydende ammoniak, da det bruges både til gødning og i flere industrielle processer. Der skal altså ikke opfindes nye teknologier til at transportere brinten, hvis den bindes som ammoniak. Sidst, men ikke mindst, er det enkelt at spalte ammoniak til bestanddelene brint og kvælstof med en passende katalysator, og efter forbrænding er de eneste biprodukter derfor vand og kvælstof.

Med ammoniak som brintlager kan der altså laves en infrastruktur for energi, som slet ikke er afhængig af kulstof, og som derfor heller ikke giver lokale CO₂-udslip. Det totale CO₂-udslip vil derimod selvfølgelig afhænge af, hvordan brinten laves.

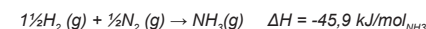
Ammoniak er altså særdeles velegnet som brintlager, bortset fra giftigheden. Derfor er det relevant at se på, hvordan ammoniak kan lagres sikkert, kompakt og reversibelt (ved en proces, som kan forløbe i begge retninger



Figur 4.

Boks 4 - Syntese af ammoniak

De sidste 100 år er ammoniak blevet fremstillet ved den såkaldte Haber-Bosch proces. Processen er udviklet på baggrund af forståelse af reaktionens termodynamik, og siden opførelsen af de første fabrikker er der kun foretaget mindre ændringer i den grundlæggende teknologi. Ved ammoniaksyntesen



reagerer 2 molekyler af reaktanterne til kun 1 molekyle produkt. Da reaktionen foregår i gasfase, udnytter man Le Chateliers princip til at vælge betingelser, så ligevægten forskydes mod produktet. Det gøres ved at holde reaktionen under højt tryk (over 100 bar), hvor ligevægten forskydes mod mindre totalt gasvolumen.

Da reaktionen er exoterm kan ligevægten ligeledes forskydes mod NH_3 ved at holde en lav temperatur. Ved lav temperatur forløber reaktionen til gengæld langsomt, så i praksis må temperaturen være et kompromis mellem favorabel termodynamisk ligevægt og høj reaktionshastighed. For at dette kompromis skal give et brugbart udbytte, foregår reaktionen desuden på en katalysator, som øger reaktionshastigheden. I alle industrielle anlæg benyttes en porøs jernkatalysator. Med den er det muligt at have en acceptabel reaktionshastighed ved 400-500 °C, mens man uden katalysator må over 1.000 °C for at få en målbar reaktionshastighed.

under de rette betingelser). Specielt en materialegruppe kaldet metalaminer er kendt som gode materialer til at absorbere og frigive ammoniak. Metalamminerne er kompleksforbindelser, hvor hvert metalatom er omgivet af en eller flere NH_3 ligander. Brintpillen består af sådan et metalamminkompleks, som beskrives nærmere i det følgende afsnit.

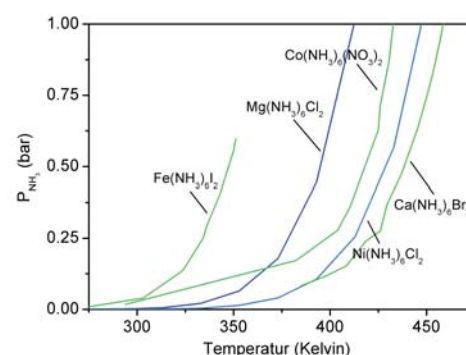
Brintpiller

Brintpillen på billedet vejer 1 g og indeholder så mange brintatomer, at hvis de var molekyler brintgas i en ballon, ville de fylde 1 liter ved stuetemperatur og atmosfæretryk. I brintpillen er brintatomerne bundet til kvælstof i ammoniakmolekyler (NH_3), som igen er bundet i saltet magnesiumchlorid ($MgCl_2$), så ammoniakken ikke er til fare for den, der håndterer materialet. Ved at lagre brint i disse kompakte piller er det muligt at opnå 9,1 wt% brint i et

lager med 107 kg H_2 /m³. Det er samtidig enkelt at frigive brinten fra selv store legemer af brintlageret, uden at man må ofre den kompakte struktur.

Næsten alle metalsalte kan optage og afgive ammoniak i større eller mindre grad, men der er enorm forskel på, hvor meget ammoniak, der kan bindes, og hvor stærkt ammoniakken bindes i saltet. Hvis ammoniakken er bundet for svagt, bliver *damptrykket* af ammoniak så højt ved stuetemperatur, at saltet ikke hjælper på sikkerheden. Hvis ammoniakken derimod er bundet for hårdt, vil det kræve for meget energi at frigive ammoniakken til, at systemet kan bruges som energilager.

En sammenligning mellem ammoniaks bindingsenergier til et stort antal relevante salte identificerer nogle af de mest interessante kandidater. En del af sammenligningen ses i figur 5.



Figur 5. Sammenligning af ammoniaktrykkene over forskellige metalaminer. Alle de viste materialer har ligevægtstryk, der både giver en acceptabel sikkerhed og mulighed for at desorbere ammoniakken ved passende lave temperaturer. Molmasserne af de fem salte er meget forskellige, og magnesiumsaltet er den bedste kandidat, fordi det har den laveste molmasse og dermed den største vægtprocent brint.

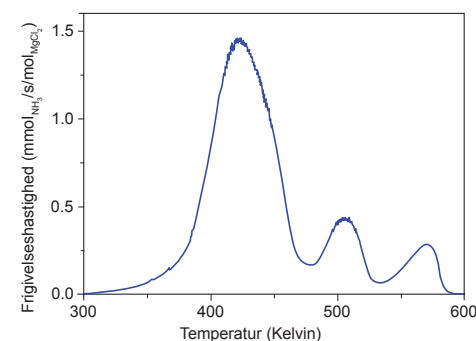


Kandidaterne med de bedst egnede bindingsenergier er NiCl_2 , CaBr_2 , FeI_2 , $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ og MgCl_2 , som alle kan binde 6 ammoniakmolekyler pr. metalatom. Blandt disse skiller MgCl_2 sig ud ved at være markant lettere end alle de andre kandidater og dermed have potentiale for at give en højere masseprocent af brint i metalaminsaltet. Samtidig er MgCl_2 let tilgængeligt, da det er en væsentlig del (ca. 10%) af saltet i havvand og tilmed findes i salthorste i undergrunden. Sidst, men ikke mindst, er MgCl_2 ikke farligt at håndtere og er faktisk så uskadeligt, at det findes i nogle typer af køkkensalt og i mindre mængder i alt kildevand.

Den simpleste metode til fremstilling af $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ er at blande helt tør MgCl_2 med gasformig NH_3 i en beholder ved atmosfærisk tryk og lade det stå natten over. Ved langsomt at opvarme materialet og måle, hvor meget ammoniak det afgiver, kan man både bestemme, hvor meget ammoniak materialet har optaget, og hvor stærkt ammoniakmolekylerne er bundet i saltet.

Figur 6 viser, hvor hurtigt der frigives ammoniak som funktion af temperaturen, når saltet opvarmes med $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Man ser tydeligt, at ammoniakken hverken afgives jævnt eller i et stort pust, men derimod som tre pulser med forskellig intensitet. Faktisk er arealet under den første top netop fire gange større end arealerne under de to sidste toppe, som til gengæld er lige store. Da der i alt afgives 6 mol NH_3 for hvert mol salt, og hver af de små toppe netop svarer til 1 mol NH_3 pr. mol MgCl_2 , passer målingen med, at der først afgives fire mol NH_3 pr. mol ved en temperatur på ca. 400 K og derefter et mol af gangen ved højere temperaturer. Al ammoniakken frigives ikke på en gang, fordi bindingsenergierne for de enkelte ammoniakmolekyler ikke er ens. I det oprindelige $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ er alle ammoniakmolekyler godt nok bundet lige hårdt, men

når et molekyle forsvinder, ændres materialets struktur og dermed bindingsenergierne for de resterende molekyler. Dette fortsætter, så hver gang et ammoniakmolekyle frigives, ændres bindingsenergien for de resterende molekyler. Ændringen betyder dog ikke nødvendigvis, at de resterende molekyler bliver hårdere bundet. De kan lige så vel blive svagere bundet, og det er netop det, der sker ved omdannelsen fra $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ til $\text{Mg}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}_2$. Når materialet når en tilstrækkelig temperatur til at det første ammoniakmolekyle frigives, er det næste altså løsere bundet og frigives derfor med det samme, da materialets temperatur er højere end nødvendigt for at frigive det. Sådan fortsætter det, indtil der kun er to ammoniakmolekyler tilbage for hvert Mg atom. $\text{Mg}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ er til gengæld mere temperaturstabil end $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$, så nu skal materialet opvarmes yderligere for at frigive mere ammoniak. På samme måde er $\text{Mg}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2$ mere stabil end $\text{Mg}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ og skal dermed varmes endnu mere for at frigive det sidste mol ammoniak og blive til ren MgCl_2 .

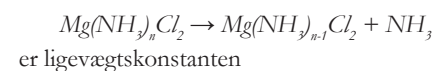


Figur 6. Hastighed for ammoniakfrigivelsen som funktion af temperaturen når $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ opvarmes med $10^\circ\text{C}/\text{minut}$.

Den beskrevne udvikling i bindingsenergierne, efterhånden som ammoniakken frigives, kan også aflæses når $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ bruges i en større afgasningsenhed. Når ammoniakken skal bruges som brændsel, er man ikke inter-

esseret i at få den ud i tre pulser, men derimod i at kunne styre strømmen af ammoniakgas, så den passer til behovet for energi. I sådan en reaktor kan man varme materialet op, indtil trykket i beholderen er tilpas højt, til at man kan dosere den nødvendige gasstrøm. Ved hele tiden at styre opvarmningen, så trykket er nogenlunde konstant, kan man lave en reaktor, der f.eks. leverer ammoniakgas i en jævn strøm i flere dage.

Hvert af de tre frigivelsestrin, der blev forklaret ovenfor, svarer til en ligevægt mellem tryk og temperatur. I den termodynamiske ligevægt for reaktionen



$$K = P_{\text{NH}_3}$$

og som altid gælder, at

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K$$

$$\Leftrightarrow \ln K = -\Delta H/RT + \Delta S/R$$

Således bliver ligevægtstrykket for reaktionen:

$$P_{\text{NH}_3} = \exp(-\Delta H/RT + \Delta S/R)$$

For hvert afgasningstrin stiger ligevægtstrykket altså eksponentielt med temperaturen, så når det friske $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ varmes op, bliver trykket af ammoniak højere, desto højere temperaturen er. Når man tapper ammoniak, kan man derfor holde et konstant tryk i beholderen ved at holde temperaturen konstant. Materialet afgiver så ammoniak i samme hastighed, som det tappes for at opretholde tryk/temperatur-ligevægten. Sådan fortsætter det, indtil de første fire mol NH_3 /mol MgCl_2 er tappet. Så har materialet ikke mere ammoniak at levere ved den tryk/temperatur-ligevægt, da den resterende ammoniak er hårdere bundet. Temperaturen i reaktoren må derfor øges, indtil ligevægtstrykket for frigivelse af ammoniak fra $\text{Mg}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ giver det ønskede tryk i reaktoren. Når al $\text{Mg}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ er omdannet til $\text{Mg}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2$, sker det samme igen, og temperaturen må derfor øges endnu en gang for at

drive det sidste ammoniak ud af saltet.

Hvis man måler densiteten af $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ -pulveret, får man kun ca. $0,3 \text{ g}/\text{cm}^3$. Den tilsvarende teoretiske densitet er $1,25 \text{ g}/\text{cm}^3$, så i det fine pulver udgøres 75 % af volumenet altså af luft. Det betyder igen, at ligesom for metalhydriderne er brintlagringskapaciteten af pulveret langt mindre end den teoretiske værdi.

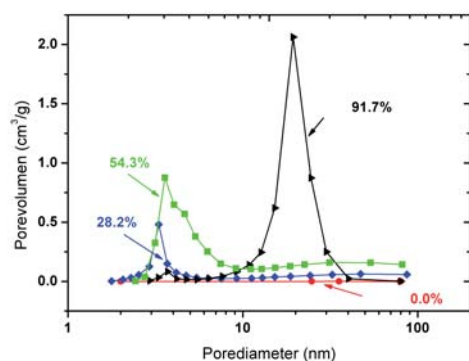
Det har til gengæld vist sig, at $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$ kan laves til helt kompakte legemer, som f.eks. kan have form af piller. Materialetætheden i pillerne er over 95 % af det teoretisk mulige, så brinttætheden kommer altså meget tæt på at realisere det teoretiske potentiale af materialet. Dette er en meget væsentlig faktor for brintpillens potentiale.

Som tidligere nævnt er det kendt fra metalhydriderne, at et lavt overfladeareal kan være et problem, når brinten skal frigives. Det har dog vist sig, at dette ikke er et problem i brintpillerne.

Forklaringen er, at metalhydridpulveret udvider sig, når det optager ammoniak, og trækker sig sammen, når ammoniakken bliver frigivet igen. Når pillen afgiver ammoniak, har den derimod fuldstændig samme størrelse med og uden ammoniak. Uden ammoniak er den selvfølgelig lettere (ca. halvdelen af massen af den oprindelige pille var ammoniak), og pillestrukturen af det tilbageværende MgCl_2 er blevet skrøbelig. Dette betyder, at ammoniakken efterlader en porøs struktur af MgCl_2 .

Når man måler størrelsen og antallet af porer i en pille, som funktion af hvor meget ammoniak den har afgivet, kan man tydeligt følge udviklingen af den porøse struktur. Som forventet har den oprindelige pille et forsvindende lille porevolumen, mens det samlede porevolumen bliver større og større, når ammoniakken afgives. Ud fra målingerne (som vises i figur 7) kan man desuden se, at porernes størrelse

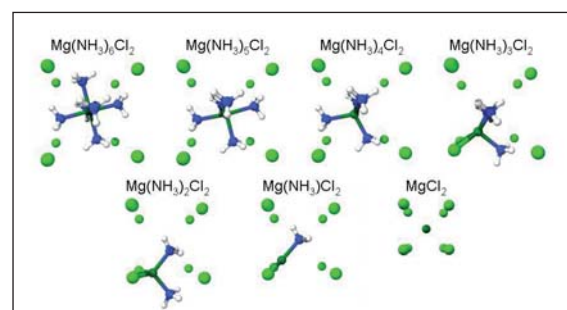
ændrer sig, når ammoniakken desorberes. Når de første fire ammoniakmolekyler forlader hvert magnesiumatom, dannes der porer i størrelsesordenen 3-5 nm ($3\text{-}5 \cdot 10^{-9}$ m). Da denne afgivelse sker i hele materialet, inden det femte ammoniakmolekyle frigives (ved lidt højere temperatur), danner de følgende trin formentlig ikke nye porer. Det er til gengæld tydeligt fra målingerne, at de allerede dannede porer vokser markant til ca 20 nm i diameter under den sidste del af ammoniakfrigivelsen (de små porer forsvinder, mens der dukker større porer op).



Figur 7: Porestørrelsesfordelinger efter at forskellige procentdele af ammoniakken er frigivet. Før desorptionen af ammoniak begynder, er der ingen porositet. Den første fase af desorptionen giver porer med diameter omkring 4 nm, mens den sidste desorptionsfase fjerner de små porrer og danner porer med diameter omkring 20 nm.

For at forklare, at det sidst afgivne ammoniakmolekyle fra hvert magnesiumatom har større betydning for porestørrelsen end de første fire ammoniakmolekyler tilsammen, er man nødt til at se på den atomare struktur af materialerne. Den mest sandsynlige atomare opbygning af hvert af desorptionens mellemprodukter er blevet bestemt med kvantemekaniske beregningsmetoder. Disse opbygninger kan ses i figur 8. Det ses tydeligt, at afstanden mellem Mg

og Cl i ren MgCl_2 er betydeligt mindre end i $\text{Mg}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_2$. Når der skal presses ammoniak ind imellem, bliver magnesiumioner og chloridioner tvunget væk fra hinanden, hvilket ses som en udvidelse af krystalgitteret (det gitter, der udgøres af chloridionerne). Ved at se på udviklingen i strukturen er det klart, at når først det første ammoniakmolekyle er kommet ind i strukturen, har den allerede givet sig meget og behøver kun at udvide sig lidt mere for at give plads til de næste ammoniakmolekyler.



Figur 8: Strukturer af $\text{Mg}(\text{NH}_3)_x\text{Cl}_2$ med $x = 0\text{-}6$. De lysegrønne kugler repræsenterer chloridioner, de mørkegrønne er magnesiumioner, mens nitrogen er blå og hydrogen hvidt. Det ses, at krystalgitteret af chloridioner udvider sig betydeligt, når der skal være plads til ammoniak.

Når ammoniakken frigives igen, sker det samme, bare i omvendt rækkefølge. Når de første fire ammoniakmolekyler forlader strukturen, trækker krystalgitteret sig en smule sammen, men da det hænger sammen på alle leder og kanter, opstår der sprækker og revner mellem de enkelte krystalkorn. De dannede sprækker og revner kommer efterhånden til at være i hele materialet, og kan måles som porer. Når de næste to ammoniakmolekyler frigives, trækker krystalstrukturen sig mere sammen, og de allerede dannede sprækker udvider sig. Derfor vokser porerne, når det sidste ammoniak afgives.

På sit nuværende udviklingsstade er brintpilleren stadig primært et forskningsprojekt, og der foregår stadig fundamental forskning i metal-amminkompleksernes egenskaber som brintlagre.

Forskningsindsatsen indebærer bl.a. arbejde med at forbedre forståelsen af poresystemerne, så man kan optimere frigivelse og optagelse af ammoniak. Ud fra en teoretisk forståelse af

ammoniaks bindingsenergi til metalatomerne arbejdes der desuden med at designe nye, mere optimale salte til at bære ammoniakken og på at optimere de katalysatorer, som skal om-danne ammoniak til brint og kvælstof.

I samspil med den fundamentale forskning foregår desuden en del anvendt forskning i at designe de systemer, der skal til, for at brintpiller kan komme til at levere elektricitet til fremtidens samfund.

Forfattere



Ph.d. studerende
Rasmus Zink Sørensen



Lektor Tue Johannessen



Professor Claus Hviid
Christensen



Spektroskopisk analyse

- løsning af et strukturelt puslespil

*Af civilingeniør Christian Rank, civilingeniør Katrine Eriksen
og lektor Charlotte Held Gotfredsen*

I naturen og i laboratorier verden over findes og fremstilles utallige kemiske stoffer, det kan være store molekyler, f.eks. proteiner, eller helt små molekyler, alle med meget forskellig struktur og funktion. Forskerne søger øget viden om de kemiske og biologiske stoffers funktion og sammensætning herunder den tredimensionale struktur, så man kan se, hvordan de forskellige dele af molekylet sidder i forhold til hinanden. Undersøgelserne er på mange måder som at samle et puslespil, hvor man skal sætte brikkerne rigtigt sammen. Forskellen er, at med et puslespil, ved man, hvordan det endelige resultat skal se ud, hvorimod slutresultatet er ukendt, når man bestemmer kemiske strukturer. Man kan have en idé om en mulig sammensætning, og det at opklare den ukendte struktur er målet for en spektroskopisk analyse.

Spektroskopiske teknikker

Flere analytiske og spektroskopiske teknikker kan bidrage til at finde den kemiske struktur af et givet kemisk stof på det molekulære niveau. Blandt disse analytiske teknikker kan nævnes massespektrometri (MS), infrarød spektroskopi (IR), ultraviolet spektroskopi (UV), røntgenkrystallografi og kernemagnetisk resonans spektroskopi (nuclear magnetic resonance, NMR). Der er forskel på mængden af information, man får fra de respektive teknikker, og det er derfor ofte en fordel at kombinere teknikkerne alt efter, hvilket strukturelt problem man øn-

sker at løse. Der gives her et par eksempler på, hvordan man kan kombinere informationerne fra nogle af de ovennævnte teknikker.

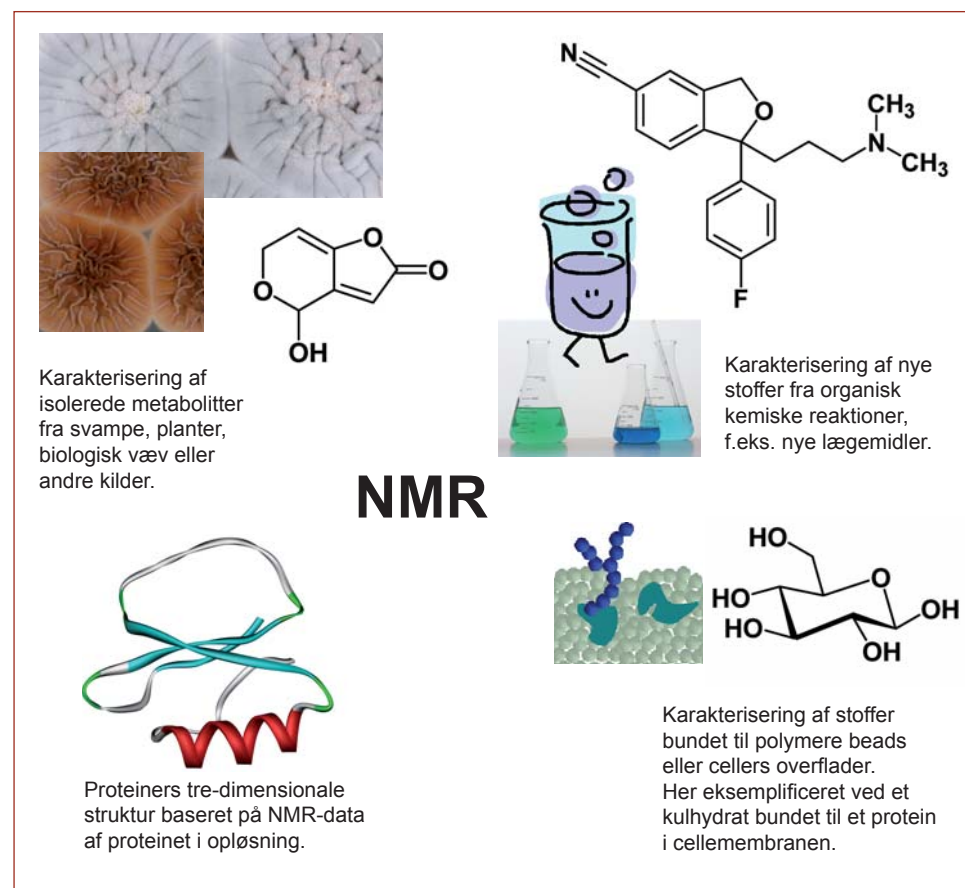
Det er lettere at gennemskue antallet af hydrogen- eller carbonatomer, der kan ses i et NMR-spektrum, hvis man på forhånd kender det ukendte stofs molekylformel. Molekylformlen fortæller, hvilke atomer der er i molekylet samt antallet af disse. Molekylformlen kan man blandt andet finde ud fra en nøjagtig massebestemmelse vha. massespektrometri.

Massespektrometri kan give mange andre typer af information, og det er en meget anvendt teknik både i industrien, i sundhedssektoren samt på universiteterne. Massespektrometri er også en meget følsom analyseteknik – hvilket vil sige, at teknikken kun kræver en meget lille stofmængde.

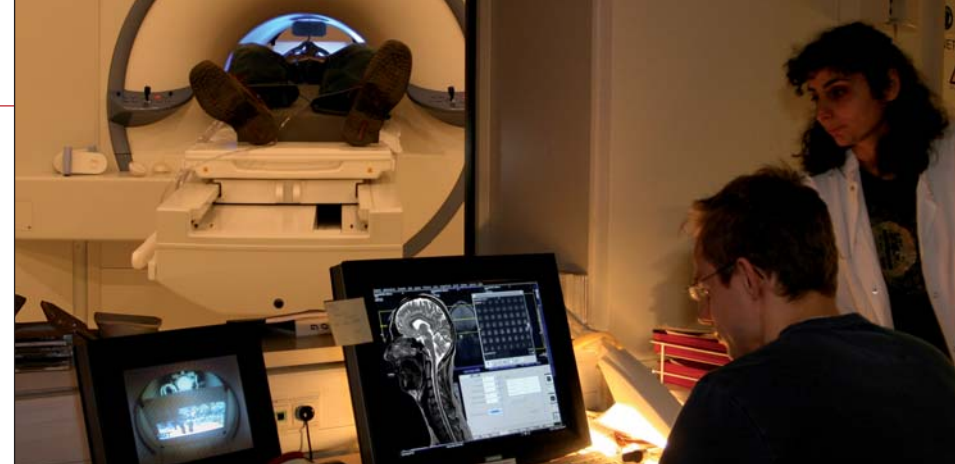
IR-spektroskopi er en god ekstra hjælp til at genkende funktionelle grupper, der ikke nødvendigvis viser sig tydeligt i NMR-spektret. En alkoholgruppe (-OH) kan eksempelvis ligge flere forskellige steder i et proton NMR-spektrum, mens den er nem at genkende i et IR-spektrum.

NMR-spektroskopi – en teknik med mange anvendelser

I det følgende vil vi fokusere på én teknik, nemlig NMR-spektroskopi. NMR er en af de spektroskopiske metoder, der giver mest strukturel information, og den har et meget bredt anvendelsesområde (figur 1 og 2). NMR-spektroskopi anvendes således både til at studere strukturen af store molekyler som proteiner, til at se på faste stoffers sammensætning samt til studier af mindre molekyler, enten fremstillet i en kemisk reaktion eller isoleret fra en biologisk kilde.



Figur 1. Forskellige områder hvor NMR-spektroskopi bruges til strukturoptælling af både store protein strukturer, biologisk vigtige carbonhydrater bundet til celleoverflader, små metabolitter og nye lægemidler.



Figur 2. MRI, den medicinske variant MR-skanning. På computerskærmen ses et MR-billede af et hoved med en del af rygsøjlen. På DR's hjemmeside kan man se et program fra udsendelsen "Viden om", der blandt andet viser, hvordan der forskes i brugen af MR-skanning i hjerneoperationer.

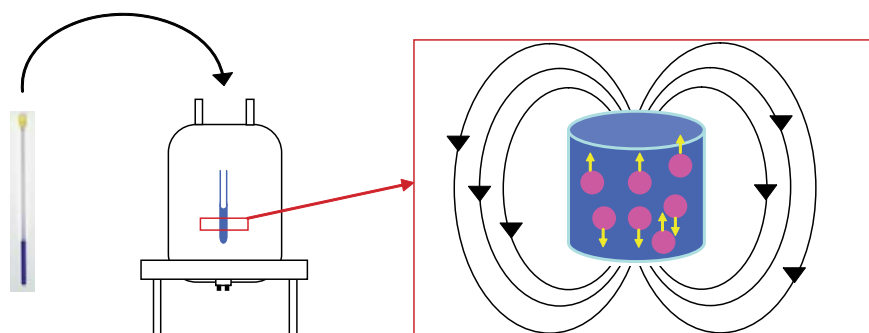
NMR-spektroskopi anvendes også i den medicinske verden, hvor teknikken går under navnet Magnetic Resonance Imaging (MRI) eller MR-skanning, og bruges blandt andet til at danne billeder af forskellige dele af kroppen. Disse billeder ses ofte i en gråtonet skala, hvor det er protontætheden, som i menneskekroppen normalt svarer til mængden af vand (H_2O), der giver kontrasterne i billederne.

Teorien bag NMR

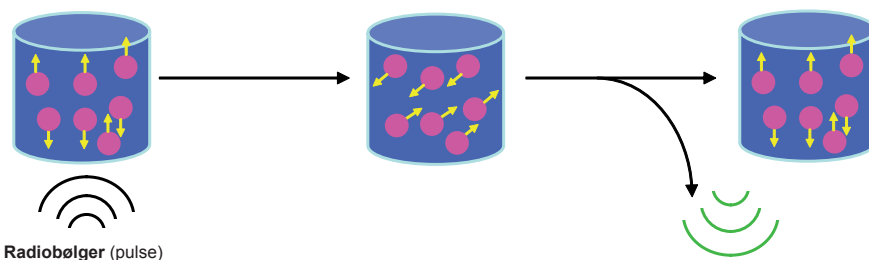
NMR blev opdaget i USA i 1945 af Bloch og Purcell, som fik nobelprisen i fysik i 1952, og siden er der givet flere Nobelpriser i forskningsområder, hvor NMR og MRI har været inddraget (<http://nobelprize.org>). Spektroskopi er generelt relateret til interaktionerne mellem elektromagnetisk stråling og stof. Hvordan et stof påvirkes, afhænger således af bølgelængden og frekvensen af de stråler, som man påvirker stoffet med. Ikke alle atomkerner kan ses i et NMR-spektrum, kun dem som har et magnetisk moment (også kaldet et spin). I praksis er dette en egenskab knyttet til hver enkelt atomkerne i det periodiske system og dens isotoper. Således viser det sig, at 1H og ^{13}C er de mest brugbare NMR-kerner til studier af små organiske forbindelser. Desværre er den mest

almindelige carbonisotop ^{12}C ikke en NMR-aktiv kerne, men det er derimod den langt mere sjældne ^{13}C carbonisotop (kun cirka 1.1 % af al carbon findes i form af ^{13}C). Disse kerner, som besidder et magnetisk moment, vil, når de placeres i et magnetfelt, opføre sig som små magneter og rette sig enten med eller mod det magnetfelt, de placeres i. I det følgende bruges protoner (1H -kerner) som eksempel. Hvis man ser det hele i et makroskopisk perspektiv, vil der være flere protoner i den lave energitilstand end i den høje energitilstand (se mere om NMR-teori på www.kemi.dtu.dk). Med en elektromagnetisk bølge af den rette frekvens kan man "skubbe" en proton op i den høje energitilstand, også betegnet at excitere den. Der vil den ikke blive, men hurtigt vende tilbage til den lave energitilstand, så systemet atter kommer i ligevægt. Ved denne proces udsendes igen en elektromagnetisk bølge. Denne bølge har en frekvens karakteristisk for den givne proton, og det er dette, der giver anledning til signaler i NMR-spektret. Den nøjagtige frekvens af disse elektromagnetiske bølger afhænger af, hvor kraftigt magnetfeltet er, hvilken kerne der observeres (1H , ^{13}C eller andre) samt den pågældende kernes kemiske omgivelser.

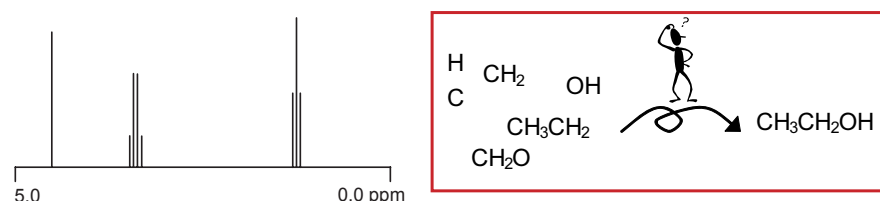
Hvordan optages et NMR-spektrum?



I NMR-spektroskopi placeres stofprøven i et kraftigt homogent magnetfelt. Stofprøven findes opløst i en væske i et glasrør (f.eks. 5 mm i diameter). Protonerne i et givet stof vil, når prøven placeres i et magnetfelt, delvis rette sig enten mod eller med det magnetiske felt.



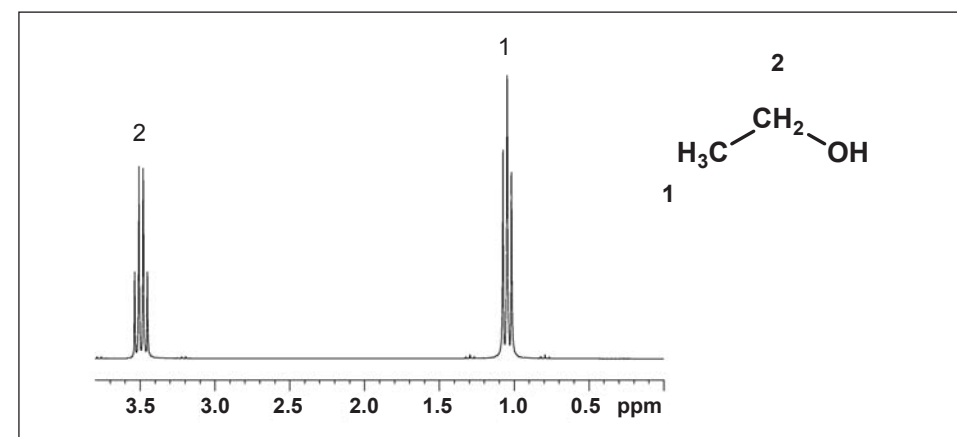
Man kan her forstyrre ligevægtsmagnetiseringen, dvs. excitere nogle spin til det højere energiniveau ved at bestråle det med elektromagnetiske bølger i radiofrekvensområdet. Efter excitationspulsen vil ligevægten blive genoprettet ved at udsende elektromagnetiske bølger med de frekvenser, som gav excitation, og disse registreres og lagres. Data behandles i en computer, og det endelige NMR-spektrum bliver genereret.



Ud fra signalernes placering og andre karakteristika står forskerne nu tilbage med et stort puslespil, hvor de skal finde ud af, hvilke atomer der er i stoffet, og hvordan den kemiske struktur ser ud.

I dag kan man få NMR-magneter med en magnetisk feltskyrke (B_0) på mellem 4.7 Tesla og 21.14 Tesla, hvor Tesla (T) er en enhed. Det er udbredt praksis at angive spektrometrenes styrke som frekvensen af de radiobølger, man bestråler ^1H med for at excitere dem. Det vil

sige, at et system med en 4.7 Tesla magnet er et 200 MHz-spektrometer, og et system med en 21.14 Tesla magnet er et 900 MHz-spektrometer. Til sammenligning er magnetfeltet i en 21.14 Tesla magnet 400.000 gange stærkere end Jordens magnetfelt!



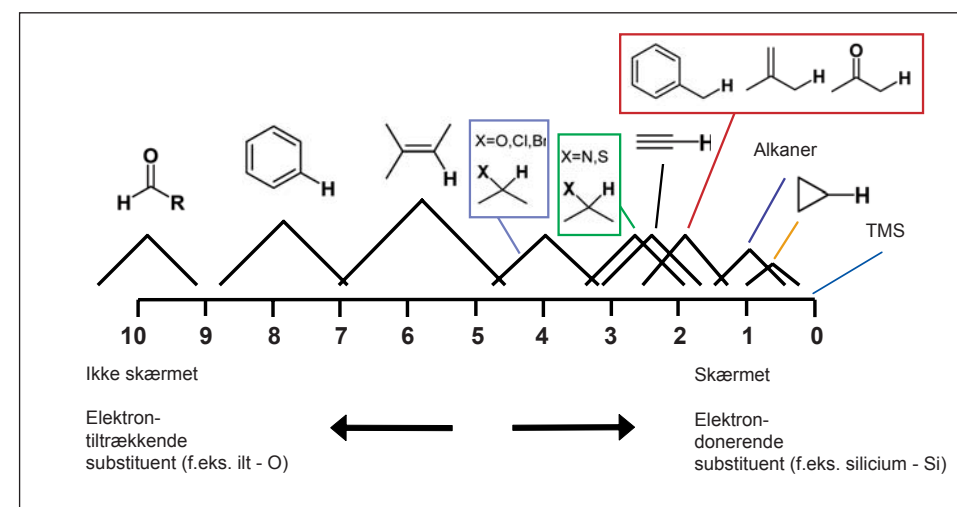
Figur 3. ^1H NMR-spektrum af ethanol.

Fortolkning af et ^1H NMR-spektrum

Men hvordan ser et NMR-spektrum egentlig ud? Figur 3 viser et typisk ^1H NMR-spektrum af det lille molekyle ethanol. Umiddelbart ser man en række toppe fordelt langs en akse. Skalaen under aksens er en relativ skala, kaldet ppm-skalaen. De enkelte protoners placering langs skalaen er afhængig af deres resonansfrekvens.

Kort fortalt er det sådan, at protonernes resonansfrekvens og dermed deres placering i

spektret er afhængig af de kemiske omgivelser, som de befinder sig i. Sidder protonen for eksempel på en elektrontiltrækkende gruppe, f.eks. en aromatisk ring, vil protonens signal komme ved en relativt høj ppm-værdi. Hvis der derimod sidder en elektrondonerende gruppe, som eksempelvis en methyl-gruppe, vil protonens signal komme ved en lavere ppm-værdi. Dette ses i spektret af ethanol, hvor signalet ved 3,50 ppm stammer fra CH_2 -gruppen (2), som er nabo til en CH_3 og en OH (elektrontiltrækkende), hvorimod CH_3 -gruppen (1) kun sidder nabo til en CH_2 -gruppe og derfor lig-



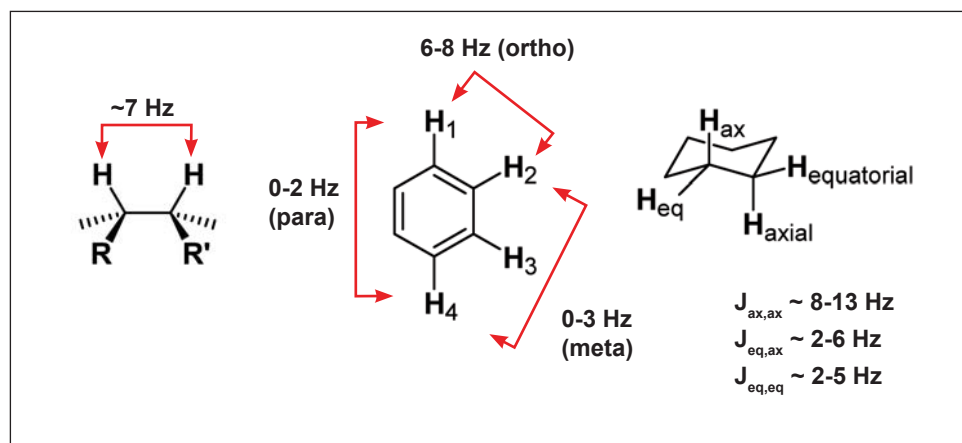
Figur 4. ^1H kemisk skift (δ) oversigt som viser, hvordan protoner i forskellige kemiske strukturer har forskellige kemiske skift. Det kemiske skift fortæller noget om de kemiske omgivelser, som en given proton befinder sig i.

ger ved en lavere ppm-værdi. Positionen for en given proton på skalaen kaldes også for protonens kemiske skift. Kemisk skift-værdien for en given proton fortæller noget om, hvilke kemiske omgivelser protonen sidder i. Der findes en del tabeller over kemiske skift, som kan give en idé om de kemiske omgivelser for en given proton. En simpel oversigt er vist i figur 4.

Pascals trekant				
	1			singlet
	1	1		dublet
	1	2	1	triplet
	1	3	3	1 kvartet
	1	4	6	4 1 pentet

Figur 5. Pascals trekant

Protonspektret kan også give andre typer af strukturel information. Man kan integrere arealet under et signal og finde ud af, hvor mange ækvivalente protoner der giver resonans ved denne frekvens. Integralet over en top ses ofte som en kurve hen over toppen eller som et tal under ppm-aksen.

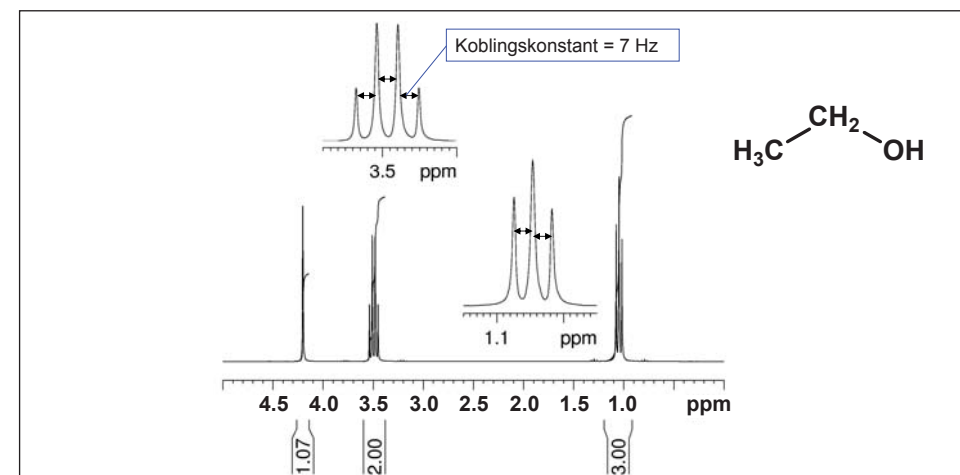


Figur 6. Typiske ^1H - ^1H -koblingskonstanter (J) som angives i Hz.

Hvert signal i protonspektret består ikke kun af en top, men ofte af flere som har forskellig intensitet. Antallet af toppe i et signal kalder man multipliciteten. Antallet fortæller noget om, hvor mange ækvivalente naboprotoner en given proton har. Reglen siger, at antallet af ækvivalente naboprotoner er lig antal toppe i multipletten (n) minus 1 ($n-1$). Intensiteten af toppene i en multiplet følger intensiteterne, som givet i Pascals trekant (figur 5).

Man kan måle afstanden mellem toppene, og denne afstand angives normalt i Hz. I NMR-spektroskopi kaldes denne afstand også for koblingskonstanten (symboliseret med J). Størrelsen af koblingskonstanten J afhænger af vinklerne mellem de enkelte protoner, og hvordan de sidder i en given struktur. Som med de kemiske skift findes også her forskellige tabellerede værdier for størrelsen af koblingskonstanter i simple organiske forbindelser. Et par eksempler er givet i figur 6.

Al information fra spektret kan samles i en tabel og sammensættes til en endelig struktur. At samle den endelige struktur, er ligesom at samle et puslespil, hvor alle brikker skal passe sammen, før man har slutproduktet, som her er den endelige struktur.



Figur 7. 250 MHz ^1H -NMR spektrum af ethanol. Pilene mellem toppene angiver, hvor koblingskonstanten J kan aflæses. Koblingskonstanten J angives normalt i Hz. Arealet er angivet neden under hver top.

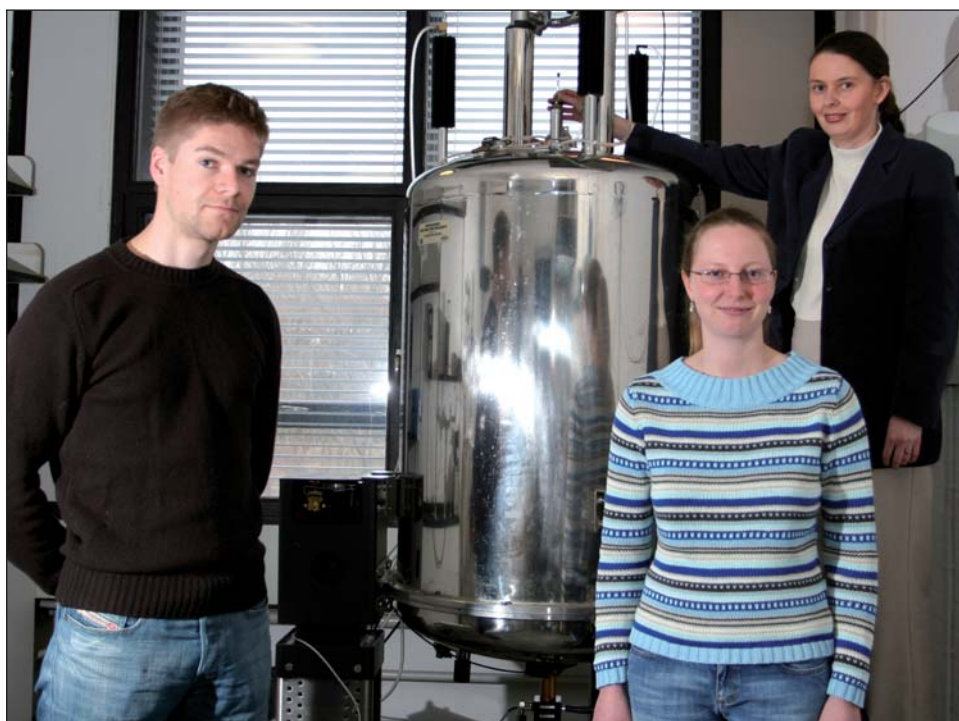
Ethanol har den kemiske formel $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ og har altså tre sæt af ækvivalente protoner, hvis man husker på, at der er fri drejelighed omkring C-C-bindingen i molekylet. Ud fra figur 7 kan man se, at hvis et H på et C er nabo til et elektronegativt atom, vil det give en top ved en højere ppm-værdi, end hvis det lå ved siden af et andet C. Sammenholdt med at integralet skal give en værdi for antallet af protoner i en given top, gør dette os i stand til at identificere hvilken top, der kommer fra hvilken gruppe: CH_3 -gruppen har den laveste ppm-værdi (1.05 ppm), CH_2 -gruppen giver et signal ved 3.5 ppm og OH-gruppen giver et signal ved 4.2 ppm. At dette er den rigtige tilordning af grupperne til resonanserne i spektret, kan bekræftes ved at se på multipliciteten. CH_3 -gruppen er en triplet, hvilket vil sige, at den som nabo har to ækvivalente protoner ($n-1 = 3-1 = 2$). Ligeledes ses det, at CH_2 -gruppen giver en kvartet, da den har tre ækvivalente protoner som nabo, altså CH_3 -gruppen. Men CH_2 -gruppen sidder også ved siden af en OH-gruppe, hvor der er en proton. Hvorfor ses ingen kobling til den? Det ser man også nogle gange, mens der i andre tilfælde slet ikke ses signaler fra OH-protonen i spektret. Om vi ser toppe fra protoner, der er

Tabel 1.				
δ (ppm)	Areal	Multiplicitet/ J (Hz)	Identifikation	Nabo
1.05	3	Triplet / 7 Hz	CH_3	CH_2
3.50	2	Dublet / 7 Hz	CH_2	CH_3 + elektronegativt atom
4.20	1	Singlet	OH	

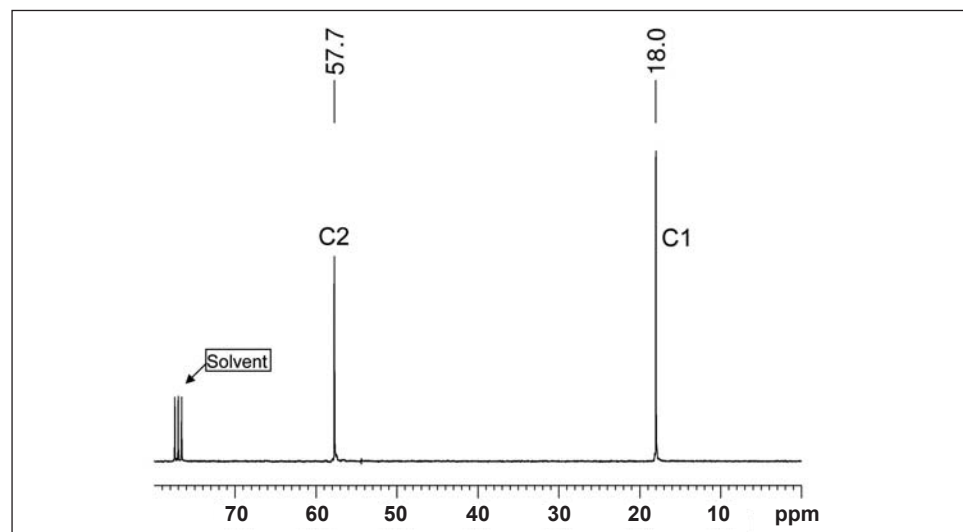
bundet til ilt eller nitrogen, afhænger af mange ting. Der vises nogle flere eksempler senere, så her accepteres blot, at den ikke kobler til CH_2 -gruppen i ethanol i dette spektrum.

Et ^{13}C -spektrum

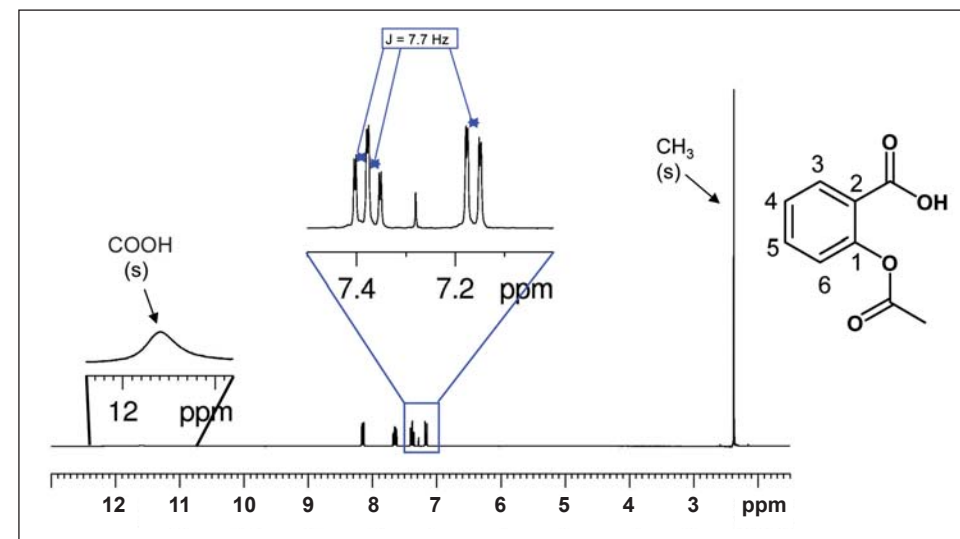
Et andet spektrum, som man ofte bruger til at se på organiske forbindelser, er et ^{13}C -spektrum. Et sådant spektrum for ethanol er vist i figur 8. Det spektrum man oftest optager, indeholder kun singlet toppe, én for hvert ikke-ækvivalent carbon-atom i molekylet. Her er det igen deres placering på den vandrette akse (kemisk skift-aksen), der fortæller noget om de kemiske omgivelser, som et givet carbonatom sidder i. Der er tabeller, som angiver typiske kemiske skift for et carbon-atom i bestemte kemiske omgivelser. (Læs mere på www.kemi.dtu.dk)



Kapitlets forfattere, fra venstre civilingenør Christian Rank, civilingenør Katrine Eriksen og lektor Charlotte Held Gotfredsen.



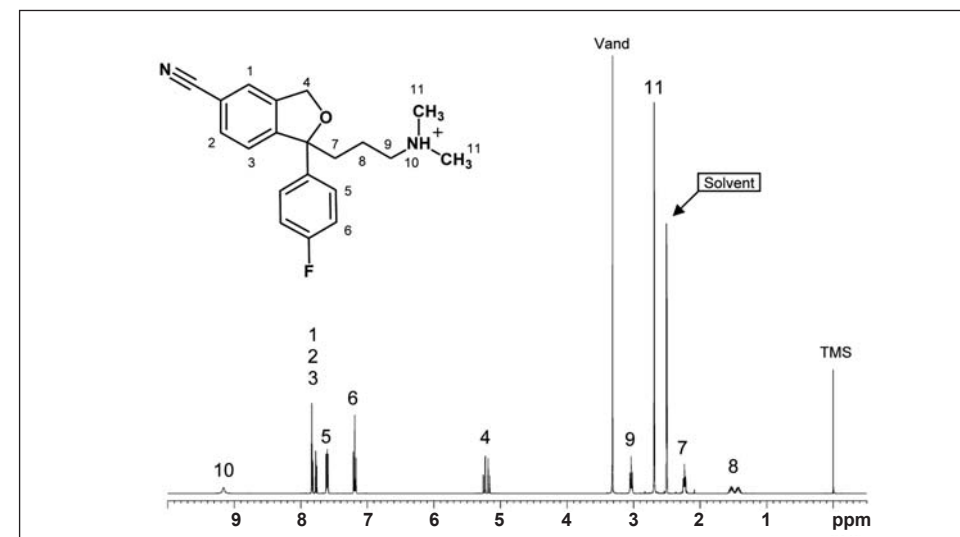
Figur 8. ^{13}C -spektrum af ethanol. Her har man undertrykt koblingen mellem ^{13}C og ^1H . Ethanol har to forskellige ikke-ækvivalente carbon-atomer. Det ene er nabo til et iltatom (O) og vil have en top ved en højere ppm-værdi end det carbon-atom, som kun er nabo til et andet carbon-atom.



Figur 9. 300 MHz ^1H NMR-spektrum af acetylsalicylsyre.

Som nævnt kan man bruge NMR-spektroskopi til at løse flere forskellige problemer. Dette demonstreres i de følgende eksempler. I medicinalindustrien og i mange organisk-kemiske laboratorier anvendes NMR til at se, hvorvidt man har fået det rigtige stof syntetiseret. Et

sådant stof kunne måske være et nyt lægemiddel, hvor det er helt afgørende at kende den helt nøjagtige kemiske sammensætning samt de forskellige grupperes specifikke struktur.



Figur 10. Citalopram-spekteret (leveret af H. Lundbeck A/S). Spekteret viser, hvordan signaler fra de forskellige protoner fordeler sig i spekteret med de aromatiske signaler ved de højeste ppm-værdier og de alifatiske signaler ved de laveste.

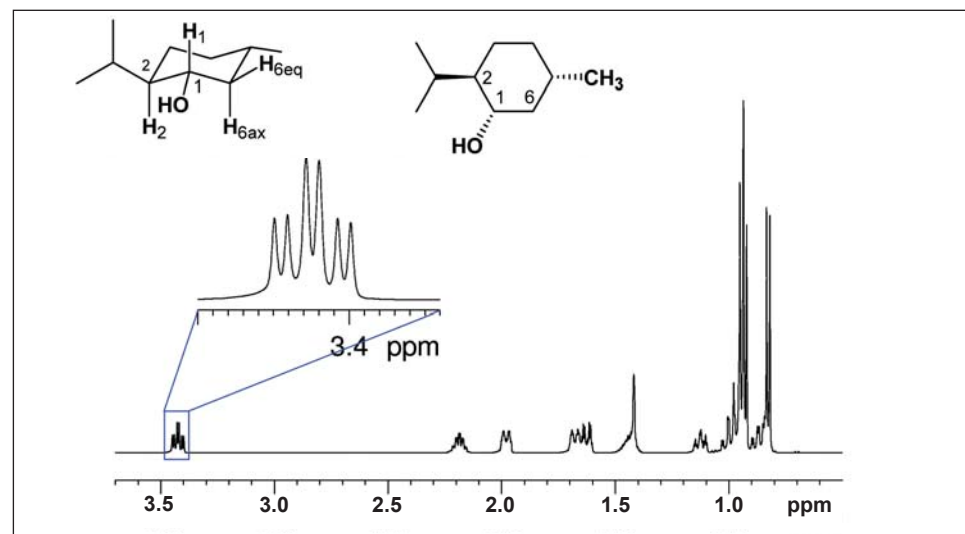
Acetylsalicylsyre – aktivstoffet i Aspirin®

Acetylsalicylsyre er et lille organisk molekyle med karakteristiske kemiske skift for de forskellige protoner, og det er den aktive bestanddel i flere hovedpinepiller (se kapitlet ”Kemisk design af lægemidler”). I spektret i figur 9 på foregående side ses et bredt signal ved 11.6 ppm fra protonen på carboxylsyren COOH, som man normalt ser over 10 ppm. CH₃-gruppen i acetyl-gruppen har et signal ved 2.4 ppm, som er en singlet, da der ikke er nogle protoner på nabo-carboxylgruppen. I den aromatiske ring er der fire protoner, som alle har signal ved forskellige kemiske skift over 7 ppm. Af multipliciteten af de enkelte signaler ses, at signalet ved 8.15 ppm er en dublet, 7.65 ppm er en triplet, 7.38 ppm er en triplet og 7.15 ppm er en dublet. Ved måling af størrelsen af koblingskonstanten i hver af multipletterne, ses, at de næsten alle er ens og kan måles som vist på figuren til 7.7 Hz. Dette passer med størrelsen af en ortho-kobling (figur 6). Hvis man ser på strukturen, vil H3 og H6 give hver sin dublet, da de hver kun har en proton, som sidder

ortho til dem, og H4 og H5 vil give hver en triplet, da de har to protoner ortho til sig.

Citalopram – det aktive stof i Cipramil®

Et eksempel på, at mange spektre af lægemidler er komplicerede at løse, er ¹H-NMR-spektret af Citalopram, det aktive stof i lægemidlet Cipramil® vist. Cipramil® forhandles som antidepressivt middel, og det er udviklet af det danske medicinalfirma H. Lundbeck A/S (figur 10 samt kapitlet ”Kemisk design af lægemidler”). Som det ses, er der mange flere forskellige toppe i dette spektrum, og nogle af dem overlapper delvis hinanden. Man kan dog umiddelbart tilordne toppene ved 3.05 ppm som tilhørende den ene CH₂-gruppe i den alifatiske kæde i stoffet, tættest på nitrogenatomet. Bemærk at CH₂-gruppen giver en triplet. En triplet betyder, at den kobler med samme koblingskonstant til (3-1=2) to protoner, hvilket passer med, at den sidder ved siden af en CH₂-gruppe.



Figur 11. Stereospecifik struktur af mentol samt 500 MHz ¹H NMR-spektrum af mentol. Figuren viser det fulde spektrum med udspejning af toppen ved 3.43 ppm. Her er der to store koblingskonstanter (H1↔H2 og H1↔H6ax) samt en lille koblingskonstant H1↔H6eq.



Mange svampe danner stoffer, der kan bruges til både medicin og fødevarer. Grundig analyse af stoffernes struktur er dog en forudsætning for optimal anvendelse.

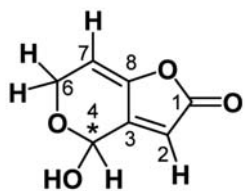
Mentol – den friske duft

Mentol er et naturstof med en velkendt duft. Stoffet tilhører stofklassen af monoterpener, og det isoleres fra planten *Mentha arvensis*. Mentol anvendes blandt andet i slik, tandpasta, som duftstof og i salver, hvor det har en kølende effekt. Mentol har desuden en vis lokalbedøvende effekt. Figur 11 viser en stereo-specifik struktur af (-)-mentol, den isomer af mentol der hyppigst anvendes. Den er blot én af 8 isomere forbindelser med forskellig stereokemi. Man kan se, at dette er et af de tilfælde, hvor man kan bruge NMR til at se forskel på nogle af isomererne. I NMR kan man dog kun kende forskel på de stoffer, som er diastereomerer, ikke på stoffer som er enantiomerer. Her er det koblingskonstantens størrelse, der kan bruges til at bestemme den relative stereokemi, illustreret ved toppen ved 3.43 ppm. Den viser, at multipletten for H1 er en triplet af dubletter, hvor tripletten har en stor koblingskonstant

og dubletten er lille (se figur 6). Fra tabellen over koblingskonstanter kan man se, at kun protoner der sidder axialt til hinanden, har de store koblingskonstanter, og derfor må det være isomeren, hvor H1 sidder axial, og H2 også er axial.

Mange lægemidler er enten naturstoffer eller analoger af stoffer, som man har isoleret fra naturen, og om hvilke man ved, at de har en positiv effekt på et medicinsk problem. I det følgende gives et par eksempler på stoffer fra naturen isoleret fra svampe. Spektrene af stofferne er vist, og nogle bestemte strukturproblemer er fremhævet i hvert tilfælde. Det oplagte eksempel ville være penicillin, men det har en lidt mere kompliceret struktur, end der er valgt at vise her. Man kan opklare strukturen af penicillin ved NMR-spektroskopi, men dette kræver brug af mere avancerede 2D NMR-teknikker.

Patulin – et stof produceret af svampe – blandt andet på æbler

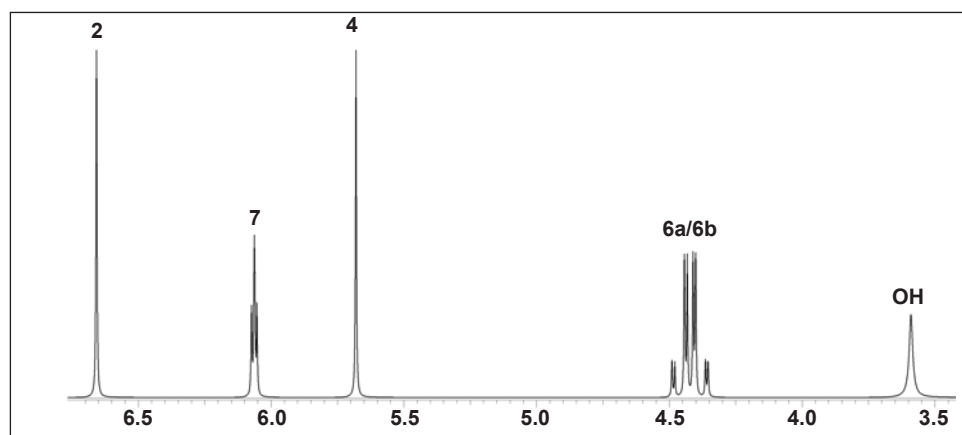


Patulin blev første gang isoleret fra en skimmelsvamp i 1943, og til at begynde med troede man, at stoffet som det første var effektivt mod virus. På grund af denne antivirale effekt håbede man, at patulin ville kunne kurere en ganske almindelig forkølelse. I de første undersøgelser, hvor man smurte stoffet under næsen på forsøgspersonerne, var resultaterne lovende, idet mere end halvdelen af forsøgspersonerne følte sig kureret inden for 48 timer. Effekten må have været indbildt (placeboeffekt), eller forsøgspersonerne ville være blevet raske alligevel, for senere undersøgelser har vist, at stoffet ingen effekt har mod forkølelse, men derimod er giftigt at indtage for mennesker. Som konsekvens af giftigheden er der i Danmark en øvre værdi for den patulinmængde, der er tilladt i fødevarer.

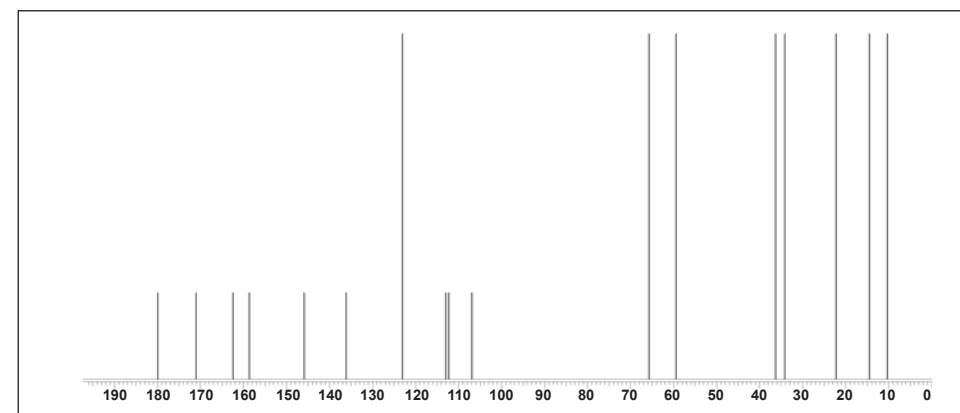
Patulin er et naturstof, der dannes af bl.a. forskellige *Aspergillus*- og *Penicillium*-skimmelsvampearter. Skimmelsvampene danner det

formentlig for at beskytte sig selv mod virus og bakterielle angreb. Det er især skimmelsvampen *Penicillium expansum*, der danner patulin. Denne svamp gror på og mugner dermed korn, grønsager og frugt, især æbler. Dette kan skabe problemer i forbindelse med fremstillingen af æblejuice, fordi mens selve skimmelsvampen er relativ let at fjerne, enten ved at skære det inficerede område af æblet væk eller ved opvarmning, er der ingen af disse metoder, der fjerner patulin. Især ved lav pH-værdi (som f.eks. i æblejuice) er stoffet stabilt over for varme. Patulin-niveauet i æblejuicen kan bruges som et mål for kvaliteten, idet en høj koncentration er ensbetydende med, at der formentlig er blevet brugt mere eller mindre mugne æbler til fremstillingen.

Patulin er opbygget af henholdsvis en femring og en seksring, der sidder sammen. Desuden har stoffet to dobbeltbindinger, en alkoholgruppe og en ætergruppe (der tilsammen danner en hemiacetal) samt en cyklisk estergruppe (også kaldet en lakton). NMR-spektrret for dette stof (figur 12) er særligt interessant, fordi der i patulin er et carbon-atom bundet til fire forskellige kemiske grupper (mærket med stjerne). Det betyder, at stoffet kan optræde i to former, der er hinandens spejlbilleder. Desuden vil de to hydrogenatomer, der sidder på



Figur 12. Simuleret ^1H NMR-spektrum af patulin med tilordninger af de forskellige protoner i molekylet.

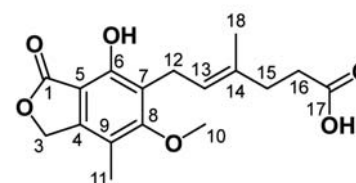


Figur 13. Simuleret ^{13}C NMR-spektrum af mycophenolsyre. Figuren viser de 17 forventede ^{13}C kemiske skift.

samme carbon-atom, være forskellige (diastereotop), dvs. de vil ligge to forskellige steder i NMR-spektrret. De ses begge i spektret som dobbelte dubletter, den ene ved 4.45 ppm og den anden ved 4.4 ppm. De kobler med en koblingskonstant til hinanden og med en anden koblingskonstant til hydrogenatomet på dobbeltbindingen ved siden af. Dette hydrogenatom ses ved 6.06 ppm som en triplet, da den har to hydrogenatomer som nabo. Det andet hydrogenatom bundet til en dobbeltbinding ligger ved 6.65 ppm og er en singlet, fordi der ikke er hydrogenatomer bundet til de to nabo carbon-atomer. Det sidste hydrogenatom i spektret viser sig af samme årsag også som en singlet. Da det sidder på et carbonatom forbundet til to oxygenatomer, har det et ret højt kemisk skift på over 5.67 ppm.

Mycophenolsyre – endnu et svampestof

Et andet stof, der bliver dannet af flere forskellige *Penicillium* svampe, er mycophenolsyre.



Mycophenolsyre er et mycotoxin (svampegift), der især produceres af *Penicillium brevicompactum*, *P. carneum* og *P. roqueforti*. Mycophenolsyre blev første gang isoleret i 1896 af Bartolomeo Gosio. *P. roqueforti* er en meget hyppigt forekommende svamp i madvarer, hvor den forårsager mug (skimmel) og dermed ødelægger de pågældende produkter. Svampen er også almindelig i ensilage. *P. roqueforti* har dog ikke fået sit velkendte navn uden grund. Det er nemlig den samme art, man bruger til at modne blåskimmeloste, såsom roquefortoste, så de får deres karakteristiske smag og duft.

Udover at have en negativ indvirkning på fødevarer og mennesker i høj dosis er mycophenolsyre også et muligt lægemiddel. Det er historisk blevet beskrevet, hvordan *P. roqueforti* har haft en immundæmpende virkning, hvilket man også tidligt mente skyldes mycophenolsyre, der netop besidder denne egenskab. Det var dog først i 1991, at sammenhængen blev dokumenteret. Der er siden lavet forskellige studier af effekten, og man har også modificeret stoffet kemisk til et såkaldt "prodrug", der under biologisk nedbrydning i leveren omdannes til mycophenolsyre. Dette gør det muligt at give stoffet oralt (gennem munden), hvilket ofte er det nemmeste for patienten. Lægemidlet, som har fået navnet Cellcept®, bruges i forbindelse

med transplantationer, hvor den immundæmpende virkning er nødvendig for, at patienten ikke afstøder det nye organ. Man har desuden fundet, at mycophenolsyre også har en vis effekt på hiv-virus, hvilket øger stoffets potentiale. Et naturstof, der er fundet for næsten 100 år siden, kan altså pludselig blive en vigtig kandidat til et nyt lægemiddel eller basis for syntese af samme.

Mycophenolsyre er opbygget omkring en fuldt substitueret benzenring. Benzenringen har en 5-leddet lakton kondenseret på 4- og 5-positionen, en OH-gruppe i 6-positionen og på 7-positionen en længere alifatisk kæde med en enkelt dobbeltbinding og endelig en carboxylsyre. På 8-positionen sidder en methoxygruppe og på 9-positionen en methylgruppe. I modsætning til patulin er der i mycophenolsyre ikke noget chiralt center og dermed ikke nogen diastereotope protoner. Strukturen af mycophenolsyre kan være svær at finde, hvis man kun har ^1H -NMR-data, da der ikke sidder nogen proton på benzenringen. Men har man ^{13}C -NMR-data, har man mulighed for at teste,

om det kan være den struktur ved at beregne de kemiske skift for de enkelte carbonatomer ud fra strukturen. I dag findes der mange databaser og tabeller, som gør det muligt ud fra placeringen af substituentterne at beregne de teoretiske kemiske skift. Hvor godt disse beregninger passer afhænger af, hvilke tabeller man bygger beregningerne på. I figur 13 er vist et beregnet 1D ^{13}C -NMR spektrum for mycophenolsyre.

Man kunne finde mange andre spændende eksempler at gennemgå, men forhåbentlig kan kapitlet vække øget interesse for anvendelsen af NMR-spektroskopi til at løse mange strukturelle problemer. Så længe der dannes og isoleres nye stoffer, og der findes sygdomme, som vi endnu ikke kan kurere, har teknikken en vigtig funktion. Som nævnt, er det nyttigt at kombinere de forskellige analytiske og spektroskopiske teknikker. Hvilken man skal bruge, afhænger af det strukturelle problem, som skal løses.

Forfattere



Civilingeniør
Christian Rank




Civilingeniør
Katrine Eriksen



Lektor Charlotte
Held Gotfredsen



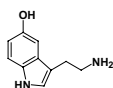
Ordliste

<i>acetylgruppe</i>	
<i>affinitet</i>	et stofs tilbøjelighed til at interagere med et andet stof
<i>alifatisk</i>	mættede CH forbindelser
<i>allotroper</i>	forskellige rumlige opbygninger af samme grundstof
<i>anode</i>	en elektrode, hvor der foregår en oxidation, dvs. der frigøres elektroner til ledningen. Den positive elektrode i en brændselscelle, hvor brint (H ₂) spaltes til protoner (H ⁺) og elektroner (e ⁻)
<i>antidepressive midler</i>	lægemidler, som gør folk med en depression mindre deprimerede
<i>antibistaminer</i>	lægemiddel til behandling af allergi og overfølsomhed, der modvirker effekten af histamin på kroppens celler
<i>anæmi</i>	blodmangel
<i>ATP</i>	Adenosin-trifosfat
<i>bakteriolog</i>	læge, der har specialviden om bakterier
<i>brændselscelle</i>	et elektrokemisk system, der kontinuert omdanner tilført kemisk energi til elektrisk energi. Virker i princippet som et batteri, hvor en kemisk reaktion skaber et elektrisk potentiale mellem to elektroder (katode og anode). Forskellen til batterier er, at brændselscellen hele tiden tilføres brændsel, så den ikke "løber tør for strøm"
<i>cyanogruppe</i>	-C≡N
<i>damptryk</i>	ligevægtstryk af en gas, der frigives fra en væske eller et fast stof
<i>diastereomerer</i>	stereoisomerer, hvor molekylerne ikke er spejlbilleder af hinanden. Disse vil have forskellige NMR-spektre
<i>diffusion</i>	molekylers tilfældige bevægelser mellem hinanden. Den gensidige påvirkning bevirker, at de enkelte molekyler vil bevæge sig mod områder med "bedre plads" (færre af samme slags molekyler)
<i>DNA</i>	forkortelse for deoxyribonukleinsyre, der populært sagt er livets byggesten

<i>elektrode</i>	elektrisk leder, gennem hvilken elektroner udveksles med de kemiske reaktanter i en elektrokemisk celle
<i>elektrokemi</i>	et fagområde, hvori de kemiske reaktioner virker sammen med elektrisk strøm. Enten skaber kemiske reaktioner elektrisk strøm (f.eks. batterier eller brændselsceller) eller også får en elektrisk strøm reaktioner til at foregå (f.eks. vandelektrolyse)
<i>elektrokemisk reaktion</i>	involverer overgang af elektroner mellem en kemisk forbindelse og en elektrode
<i>elektrolyt</i>	materiale bestående af negative og positive ioner, som kan lede den elektriske strøm
<i>elektron</i>	en elementarpartikel, som har en negativ ladning på $-1,60218 \times 10^{-19}\text{C}$, en masse på $9,10939 \times 10^{-31}\text{kg}$ og en diameter på ca. 10^{-9}nm
<i>emission</i>	udledning
<i>enantiomerer</i>	stereoisomerer, hvor molekylerne er spejlbilleder af hinanden – lige som højre og venstre hånd er det (se kapitlet "Kemisk design af lægemidler"). Enantiomere stoffer vil give ens NMR-spektre
<i>feltmission</i>	løsning af elektroner fra en elektrode ved påtrykning af et elektrisk felt
<i>fulleren</i>	allotrop form for kulstof, der har samme struktur som en fodbold
<i>gen</i>	DNA-stykke, der indeholder koden for et protein
<i>genom</i>	en organismes samlede arvemateriale. Alle gener båret i en enkelt repræsentant for en art med et eksemplar af alle kromosomer
<i>halvleder</i>	et materiale, hvor valensbåndet (de elektronfyldte tilstande) og ledningsbåndet (de elektrontomme tilstande) er adskilt af et båndgab
<i>hydrofil</i>	vandelskende
<i>hydrofob</i>	vandskyende
<i>hydrogen</i>	international navn for brint
<i>hydroxylgruppe</i>	-OH
<i>inert atmosfære</i>	typisk nitrogen eller argon, en gas som ikke reagerer (er inert)

<i>ion</i>	et atom eller molekyle, der har fået en ladning ved at modtage eller afgive elektroner	<i>OLED, Organic Light Emitting Diode</i>	Et materiale, bestående af organiske molekyler, der afgiver lys når en svag strøm ledes igennem
<i>isoformer</i>	et protein, som har samme funktion som et andet protein, men som ikke er sammensat på samme måde	<i>ortho position</i>	substituenten eller hydrogen, som sidder ved to nabo-C-atomer i en benzenring
<i>katalysator</i>	en substans, der deltager i en reaktion og forøger reaktionshastigheden men ikke forbruges ved processen	<i>patolog</i>	læge, der undersøger væv og celler i mikroskop
<i>katode</i>	en elektrode, hvor der foregår en reduktion, dvs. der forbruges elektroner fra ledningen	<i>piezoelektrisk krystal</i>	krystal, der er i stand til at generere en strøm når den udsættes for mekanisk påvirkning eller omvendt
<i>kirale stoffer</i>	en kemisk forbindelse med et eller flere stereocentre	<i>polymer</i>	en substans, der består af meget store molekyler dannet ud fra mere simple molekyler (monomere)
<i>kompleksforbindelse</i>	central metalion omgivet af ioner eller molekyler, som bindes til metalatomet via et ledigt elektronpar. De omgivende ioner eller molekyler kaldes i denne forbindelse ligander	<i>ppm</i>	den relative frekvensskala angivet i parts per million. Denne skala er skaleret til en referencefrekvens, som er spektrometerets frekvens. ppm skalaen er uafhængig af spektrometerets feltstyrke og vil således være den samme om spektret er kørt på et 200MHz eller et 800 MHz spektrometer. For at skalaen giver mening, anvender man et referencestof, hvilket ofte er TMS – tetramethylsilan
<i>krystalstruktur</i>	den ordnede struktur, hvori atomerne i en krystal placerer sig. Hver krystallinsk forbindelse har en karakteristisk struktur, der bl.a. bestemmes af atomernes ladning og størrelse	<i>proton</i>	en elementarpartikel, som har en positiv ladning på $+1,60218 \times 10^{19}C$, en masse på $1,6726 \times 10^{-27}$ kg og en diameter på ca. 10^{-6} nm
<i>le Chateliers princip</i>	et indgreb i et ligevægtssystem fremkalder en forskydning, som formindsker virkningen af indgrebet	<i>racemisk blanding</i>	1:1 blanding af to stoffer, der er hinandens spejlbilleder
<i>ligander</i>	ioner eller molekyler bundet til metalatomet i en kompleksforbindelse	<i>redoxreaktion</i>	reaktion, der involverer overførsel af elektroner
<i>mutation</i>	ændring af en base i en DNA-streng	<i>reformer</i>	i brændselscellesammenhæng et system, som kan omdanne brintholdige materialer til brint
<i>nanometer (nm)</i>	$1 \text{ nm} = 10^{-3} \text{ mikrometer} = 10^{-9} \text{ m}$	<i>resonans frekvens</i>	radiobølger med frekvens, som præcis passer med energiforskellen mellem spinnenes energiniveauer, og som derved får spinnene til at skifte energiniveau. Frekvenser angives ofte i Hz, men er her også angivet i ppm
<i>neuroner</i>	nerveceller i hjernen	<i>retrovirus</i>	en virus, hvis arvemateriale er baseret på RNA
<i>neurotransmitter</i>	signalstof der frigives mellem neuroner	<i>RNA</i>	forkortelse for ribonukleinsyre
<i>nitrogruppe</i>	$-NO_2$	<i>Scanning Probe Mikroskopi</i>	en klasse af beslægtede former for mikroskopi, hvor en probe (også kaldet tip, nål, etc.) bevæges over en prøve og foretager et antal målinger (SPM)
<i>nukleotider</i>	byggestenene til DNA og RNA	<i>sequestration</i>	lagring af CO_2 i undergrunden, så det ikke virker som drivhusgas
<i>oxygen</i>	internationalt navn for ilt		
<i>redoxreaktion</i>	reaktion, der involverer overførsel af elektroner		

serotonin



steam reforming

industriel proces til fremstilling af brint ud fra fossile brændsler og vand

teflon

en meget modstandsdygtig polymer bestående af carbon og fluor.
En ”normal” polymer består af carbon og brint

TMS

tetramethylsilan. Et referencestof hvis kemiske skift sættes til 0

topologi

overfladestruktur

transkription

oversættelse (omdannelse) af DNA til RNA

translation

oversættelse af RNA til protein

tunneffekt

kvantemekanisk fænomen, der bevirker at en elektron har en vis sandsynlighed for at overskride en i princippet uendelig stor energibarriere, såsom fx at hoppe fra en elektrode til en anden gennem et isolerende medium

vandelektrolyse

spaltning af vand til brint og oxygen ved hjælp af elektrisk strøm

*van der Waalske
kræfter*

den svageste form for vekselvirkninger mellem molekyler eller atomer

viral(t)

noget, som stammer fra en virus

*volumetrisk
brintindhold*

et brintlagers evne til at lagre brint målt som massen af brint pr. volumen-
enhed. Enheden er typisk kgH_2/m^3

væskechromatografi

teknik til oprensning af kemiske forbindelser

wt %

den procentandel af den totale masse, som udgøres af et specifikt stof.
Udtales ”masseprocent” (mindre korrekt ”vægtprocent”)

ækvivalente protoner

protoner, der i et molekyle sidder i ens kemiske omgivelser

Å (Ångström)

måleenhed for længde ($1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ meter}$)

Kemiske Horisonter tager udgangspunkt i faget kemi i gymnasiet og illustrerer derfra udvalgte forskningsområder med særlig vægt på anvendelser og perspektiver. Det er tilstræbt, at alle kapitler i bogen kan læses uafhængigt af hinanden. Derfor er samme begreber og teknikker beskrevet i flere kapitler, der så til gengæld nemt kan udvælges enkeltvis til brug i forbindelse med det valgfrie stof i gymnasiet. Til hvert kapitel er der udarbejdet supplerende materiale, herunder opgaver, der kan findes på www.kemi.dtu.dk

Kemiske Horisonter er skrevet af studerende og forskere på Kemisk Institut, Danmarks Tekniske Universitet (DTU). Kemisk Institut tilbyder enkelte elever, grupper eller hele klasser at besøge DTU for at høre mere om bogens emner og arbejde i dybden med disse, teoretisk og praktisk. Bogen udleveres gratis som klassesæt til alle gymnasier og tekniske skoler (HTX), og den vil løbende blive udvidet og forbedret. Den seneste version findes på www.kemi.dtu.dk.

Kemiske Horisonter

Kemiske Horisonter



DTU

DTU